Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap

>Retouradres Postbus 16375 2500 BJ Den Haag

De voorzitter van de Eerste Kamer der Staten-Generaal
Postbus 20017
2500 EA DEN HAAG

Financieel-Economische Zaken
Rijnstraat 50
Den Haag
Postbus 16375
2500 BJ Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Contactpersoon

Onze referentie
54092729

Uw brief
21 juli 2025

Uw referentie

Datum 4 september 2025

Betreft Wijziging van de begrotingsstaten van het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (VIII) voor het jaar 2025 (wijziging samenhangende met de Voorjaarsnota)

Hierbij bieden wij u de nota naar aanleiding van het verslag inzake het bovenvermelde voorstel aan. Daarnaast sturen we bijgaand twee bijlagen mee die verband houden met de gegeven antwoorden. Het gaat hierbij om:

1. Het Rapport van de Commissie 'onderzoek niet-humane primaten'
2. De kamerbrief Dierproeven van 11 april jongstleden

De vragen over het amendement Kostić c.s. over middelen voor het verminderen van apenproeven zijn mede namens de staatssecretaris van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur (LVVN) beantwoord.

De minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap a.i.

Sophie Hermans

De staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap,

Mariëlle Paul

36725 VIII
Wijziging van de begrotingsstaten van het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (VIII) voor het jaar 2025 (wijziging samenhangende met de Voorjaarsnota)

Nota naar aanleiding van het verslag

1. Inleiding

*De vaste commissie voor Onderwijs, Cultuur en Wetenschap heeft met belangstelling kennisgenomen van het wetsvoorstel. De leden van de fracties van de **BBB,** de **VVD,** het **CDA,** de **PvdD** en de **SGP** hebben naar aanleiding hiervan enkele vragen en opmerkingen.*

De leden van de fractie van D66 sluiten zich aan bij de vragen en opmerkingen van de leden van de fracties van de VVD en het CDA.

De vragen en opmerkingen van de leden hebben betrekking op (1) het vertrouwen tussen ministerie van OCW en onderwijsinstellingen, (2) de bezuiniging op de onderwijskansenregeling, (3) het amendement Kostić c.s. over middelen voor het verminderen van apenproeven en (4) de koppelingen tussen defensie en onderwijs.

De regering heeft met belangstelling kennisgenomen van het verslag van de Eerste Kamer over de wijziging van de begrotingsstaten van het Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (VIII) voor het jaar 2025 (wijziging samenhangende met de Voorjaarsnota). De leden van de fracties BBB, VVD, CDA, PvdD en de SGP hebben enkele vragen gesteld aan de regering. Deze vragen worden hieronder behandeld. De oorspronkelijke tekst van het verslag is integraal opgenomen in deze nota en cursief weergegeven. Na de vragen volgt telkens de reactie van de regering.

1. Vertrouwen tussen het ministerie van OCW en onderwijsinstellingen

*Bij het plenaire debat in de Eerste Kamer op 25 maart 2025 over de Begrotingsstaten Onderwijs, Cultuur en Wetenschap 2025 (36.600 VIII) gaf de minister van Onderwijs Cultuur en Wetenschap aan zich te willen inspannen voor het herstel van vertrouwen tussen het ministerie en onderwijsinstellingen.[1] De leden van de **CDA**-fractie hechten groot belang aan het bevorderen van vertrouwen, zowel op het menselijke als het institutionele vlak.*

*Tegen die achtergrond constateren de leden van de **CDA**-fractie met zorg dat in de voorliggende suppletoire begroting opnieuw sprake is van een flinke bezuiniging, ondanks gemaakte afspraken. Zij vragen de regering hoe deze bezuiniging moet worden geduid in het licht van de door de minister uitgesproken ambitie om het vertrouwen te herstellen. In hoeverre acht de regering deze extra bezuiniging verenigbaar met voornoemde ambitie om actief te werken aan herstel van de relatie met het veld? Ziet de regering het risico dat hiermee juist nieuwe schade wordt toegebracht aan het reeds broze vertrouwen, ditmaal bij het voortgezet onderwijs? Op welke wijze heeft de regering het veld betrokken bij de totstandkoming van deze aanpassing van de begroting 2025, en hoe is daarbij recht gedaan aan de zorgen en verwachtingen van de instellingen zelf?*

In de Voorjaarsnota zijn keuzes gemaakt om uiteenlopende maatschappelijke opgaven en politieke opgaven mogelijk te maken. Zo is onder meer rijksbreed de helft van de prijsbijstelling ingehouden. Ook is een deel van de rekening specifiek bij OCW neergelegd door het afschaffen van de onderwijskansenregeling. Hierbij is het veld niet betrokken. Tijdens de debatten in de Tweede Kamer over de Eerste Suppletoire Begroting van OCW hebben de Minister van Financiën en de bewindspersonen van OCW toegezegd zich in te spannen voor een passende oplossing voor het afschaffen van de onderwijskansenregeling. Het parlement wordt hier op Prinsjesdag over geïnformeerd.

Ook heeft het kabinet vele gesprekken gevoerd met vertegenwoordigende partijen en met schoolbesturen en (onderwijs)instellingen, leerlingen, studenten en docenten in het funderend onderwijs, het middelbaar beroepsonderwijs, het hbo en het wo om hun zorgen en verwachtingen te bespreken. Het kabinet blijft zich inzetten voor een goede en duurzame samenwerking met partijen uit het veld.

[1] *Handelingen I*, 2024/25, 36 600 VIII, nr. 23, item 11, p. 30.

2. Bezuiniging op de onderwijskansenregeling

*De leden van de **CDA-**fractie constateren dat er een motie is aangenomen in de Tweede Kamer om bezuinigingen op de onderwijskansenregeling te heroverwegen.[2] De leden van de CDA-fractie nemen geen genoegen met een heroverweging. De leden van de CDA-fractie vragen de regering of zij kan toezeggen dat de bezuiniging zo snel mogelijk wordt teruggedraaid en de dekking vervolgens gezocht zal worden buiten de onderwijsbegroting. Wanneer kan dit op zijn vroegst?*

Tijdens de debatten in de Tweede Kamer over de Eerste Suppletoire Begroting van OCW hebben de Minister van Financiën en de bewindspersonen van OCW toegezegd zich in te spannen voor een passende oplossing voor het afschaffen van de onderwijskansenregeling. Het parlement wordt hier op Prinsjesdag over geïnformeerd.

*Verder vragen de leden van de **CDA**-fractie aan de regering om te reflecteren op de problemen die zullen ontstaan bij de uitvoering van het onderwijskansenbeleid of het beleid voor gelijke kansen, als gevolg van de voorgenomen bezuiniging op de onderwijskansenregeling. Zij wijzen in dit verband op de volgende problemen: dat er geen onderwijsondersteuners meer zijn, geen vak ondersteuning, geen kleinere klassen, geen huiswerklounges voor kwetsbare leerlingen, geen praktijkpleinen waar leerlingen met begeleiding vaardigheden kunnen oefenen, geen maatwerkuren, minder ondersteuning en geen kansengelijkheid voor deze duizenden kwetsbare leerlingen.*

Het afbouwen van de onderwijskansenregeling is uiteraard niet zonder consequenties. De structurele bekostiging uit de onderwijskansenregeling wordt door scholen ingezet voor maatregelen om onderwijsachterstanden tegen te gaan, zoals extra ondersteuning, extra onderwijstijd en kleinere klassen. Dit zijn bewezen effectieve interventies. Zonder de onderwijskansenregeling ontvangen scholen geen aanvullende middelen meer voor dit doel. Tijdens de debatten in de Tweede Kamer over de Eerste Suppletoire Begroting van OCW hebben de Minister van Financiën en de bewindspersonen van OCW toegezegd zich in te spannen voor een passende oplossing voor het afschaffen van de onderwijskansenregeling.

*De fractieleden van de **SGP** zien dat er bezuinigd wordt op de onderwijskansenregeling. Dit raakt de onderwijskwaliteit en kansen voor kwetsbare kinderen, aldus deze leden. De fractieleden van de SGP vragen wanneer de bezuinigingen voor scholen ingaan als het wetsvoorstel wordt aangenomen. Wat betekent deze bezuiniging concreet voor onderwijsinstellingen en wat is de bandbreedte voor het budgettaire effect? Kunnen scholen dezelfde onderwijskwaliteit blijven leveren na deze bezuiniging en hoe wordt gewaarborgd dat leerlingen voldoende persoonlijke aandacht krijgen indien er ontslagrondes komen? Komt hiermee de bestaanszekerheid van scholen in het geding? Zij vragen verder of er een 'ingroeipad' is waardoor scholen zich kunnen voorbereiden op de bezuiniging. Tot slot vragen de fractieleden van de SGP in dit verband of de bezuiniging er mogelijk voor zorgt dat scholen eerder aangegane juridische verplichtingen niet meer gestand kunnen doen en wat de effecten daarvan zijn.*

In 2025 ontvangen 470 scholen voor voortgezet onderwijs voor één of meer vestigingen in totaal € 177 miljoen aanvullende bekostiging (prijspeil 2024) vanuit de onderwijskansenregeling. Gemiddeld komt dit neer op circa € 380.000 per school. Hoe zwaarder de risico's op achterstanden binnen de populatie van een school zijn, hoe hoger het bedrag dat een school ontvangt. Dit kan oplopen tot meer dan 10% van de totale bekostiging die een school ontvangt.

*De onderwijskansenregeling voorziet in een behoefte en draagt bij aan de bestrijding van armoede, aldus de fractieleden van de **SGP.** Zij vragen de regering hoeveel gezinnen worden geraakt door het schrappen van deze regeling. Welk effect heeft deze regeling op de gezinsportemonnee nu kwetsbare gezinnen zelf moeten voorzien in schoolmaterialen waarvoor zij onvoldoende geld hebben? Zorgt het schrappen van deze regeling ervoor dat minder kinderen met succes het voortgezet onderwijs afronden? Als dat zo is, welke groep kinderen betreft dit dan?*

[2] *Kamerstukken II,* 2024/25, 36 725 VIII, nr. 20.

Het is niet bekend hoeveel gezinnen geraakt worden als de onderwijskansenregeling wordt afgeschaft of welke gevolgen dit heeft voor het succesvol kunnen afronden van het voortgezet onderwijs. Wel weten we dat in 2025 470 scholen met in totaal 894 vestigingen in aanmerking komen voor middelen uit de onderwijskansenregeling. Het totale aantal leerlingen op deze vestigingen is circa 453.000 op basis van de definitieve bekostigingstelling op 1 oktober 2023. Dit betreft vooral leerlingen in het vmbo. Niet voor al deze leerlingen geldt echter dat er sprake is van een risico op een onderwijsachterstand. Bovendien bepalen scholen zelf welke leerlingen ze welke ondersteuning bieden.

De structurele bekostiging uit de onderwijskansenregeling wordt door scholen ingezet voor maatregelen om onderwijsachterstanden tegen te gaan, zoals extra ondersteuning, extra onderwijstijd en kleinere klassen.

Scholen kunnen de middelen ook gebruiken voor materiële ondersteuning zoals laptops. Hierdoor kan het zijn dat door de bezuiniging de kosten voor ouders stijgen. Dit mag echter nooit een belemmering zijn voor leerlingen om volwaardig deel te kunnen nemen aan het verplichte onderwijsprogramma. Scholen kunnen ouders daarnaast wijzen op ondersteuning vanuit bijvoorbeeld de gemeente of stichting Leergeld.

3. Amendement Kostić c.s. over middelen voor het verminderen van apenproeven[3]
*De leden van de fractie van de **BBB** benutten graag de gelegenheid om aan de regering enkele vragen te stellen over het Biomedical Primate Research Center (BPRC) in Rijswijk en vergelijkbare onderzoekscentra.*
*De leden van de fractie van de **BBB** merken op dat het amendement Kostić c.s.[4] verstrekkende gevolgen heeft binnen het BPRC en vergelijkbare onderzoekscentra. Vanaf 2025 wordt een deel van de middelen specifiek bedoeld voor de ontwikkeling van proefdiervrije methoden, met een geleidelijke verhoging tot het volledige subsidiebedrag in 2030. Na 2030 komt er een duidelijke grens te liggen aan reguliere financiering voor onderzoek dat primaten in apenproeven betrekt, waardoor onderzoekscentra actief alternatieve financiering moeten zoeken.*

Dit besluit heeft vanuit patiëntenorganisaties (onder andere de VSOP - Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen) en de wetenschap (onder andere de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)) tot vele reacties geleid. Ook biotechbedrijven maken zich zorgen. Zo betoogt Hollandbio dat alternatieven voor apenonderzoek in veel gevallen nog niet volledig gevalideerd of toepasbaar zijn voor complexe immuunreacties of neurologische processen. Apenonderzoek speelt momenteel een sleutelrol in het afronden van preklinisch onderzoek (voor vaccins en therapieën), onderzoek naar neurodegeneratieve ziekten zoals Parkinson en Alzheimer, het begrijpen van langdurige effecten van infecties (bijvoorbeeld long covid), het behouden van pandemische paraatheid en strategische autonomie op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling.
*Het BPRC is het grootste primatenonderzoekscentrum in Europa, en er werken circa 110 mensen. Tot 1994 was het deel van TNO, maar werd daarna een zelfstandige stichting. Publiek is verder bekend dat het BPRC ook onderzoek doet naar aids, malaria, hepatitis, tuberculose, en auto-immuunziekten zoals reuma, aldus de leden van de **BBB**.*

*De leden van de fractie van de **BBB** in de Eerste Kamer is opgevallen dat over het amendement Kostić c.s.[5] in de Tweede Kamer voorafgaand aan de stemming geen inhoudelijk debat is gevoerd. De waarschuwing van de minister van Onderwijs Cultuur en Wetenschap in de Tweede Kamer, mede namens de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport, waarin hij stelt dat de praktische uitvoering "funest" zou zijn voor het gezondheidsonderzoek én het dierenwelzijn, onderstreept de complexiteit van deze beleidswijziging.[6] Er is dus geen sprake geweest van een breed afgewogen*

[3] *Kamerstukken II*, 2024/45, 36 725 VIII, nr. 11.

[4] *Kamerstukken II*, 2024/45, 36 725 VIII, nr. 11.

[5] *Kamerstukken II*, 2024/45, 36 725 VIII, nr. 11.

[6] *Kamerstukken II*, 2024/25, 36 725 VII, nr. 23.

besluit op basis van uitvoeringstoetsen, wetenschappelijke evaluaties of een debat over proportionaliteit, effectiviteit en uitvoerbaarheid, zo stellen de leden van de BBB-fractie.

*Voorgaande noopt de leden van de **BBB**-fractie met betrekking tot het amendement Kostić c.s.[7] een oproep aan de regering (en de Tweede Kamer) om:*

> *a. De OCW-begroting op dit punt aan te houden of een novelle te vragen waarin het amendement wordt heroverwogen;*
>
> *b. Een inhoudelijk debat te voeren over de uitvoering en ethiek van primatenonderzoek, bij voorkeur in samenhang met de eerder aangekondigde beleidsreactie op het rapport van de Commissie-Bijker;*
>
> *c. Te streven naar een realistische transitie naar proefdiervrije innovaties, met behoud van onderzoekscapaciteit met proefdieren waar dit (nog) noodzakelijk is voor volksgezondheid, geneesmiddelenontwikkeling en pandemische paraatheid.*

*De leden van de **BBB**-fractie vragen de regering om een reactie op deze oproep. Kan de regering zich in deze oproep vinden?*

Wij kunnen ons goed vinden in de oproep van de BBB-fractie en blijven ons inzetten voor het veilig en zo snel mogelijk afbouwen van het aantal proeven met niet-humane primaten (NHP). Allereerst gaan we in op de formele status van het amendement en daarna op de inhoud.

Het BPRC-bedrag in de door de bewindslieden van OCW ingediende begrotingsstaat en de toelichting daarop is door het amendement Kostić c.s.[8] niet veranderd. Een wijziging van de begrotingsstaat betekent een hogere of lagere vaststelling van het bedrag. De bedoeling van de indieners was echter de toelichting behorende bij het bedrag van het BPRC aan te passen en daarmee een deel van de nog te verstrekken subsidie te oormerken voor 'alternatieven voor dierproeven'. Een amendement kan echter alleen onderdelen van een wetsvoorstel wijzigen. Een memorie van toelichting is geen element van een wetsvoorstel[9] en kan niet door een amendement worden gewijzigd. Dit geeft ook de Algemene Rekenkamer aan in haar brief van 3 april 2025 over de consequenties van en het handelingsperspectief bij een verworpen begroting.[10]

Gelet hierop heeft het amendement Kostić c.s. de werking van een motie. Het aanhouden van de OCW-begroting op dit punt of het indienen van een novelle, die dient ter verbetering of aanvulling van een wetsvoorstel, is dan ook niet nodig. Dat neemt niet weg dat er een politieke wens is uitgesproken in de toelichting van het amendement, namelijk de wens om het aantal proeven met NHP zo snel mogelijk, en veilig af te bouwen. Wij delen deze wens. Het kabinet is ervan overtuigd dat de toekomst proefdiervrij moet zijn. Het pad daar naartoe moet veilig worden bewandeld. Hierover gaan we graag met de Tweede Kamerleden inhoudelijk in gesprek tijdens het commissiedebat van 2 oktober over dieren buiten de veehouderij en dierproeven. Het lijkt ons verstandig het Rapport van de Commissie 'onderzoek niet-humane primaten' bij dat gesprek te betrekken (zie bijlage 1), net als de brief van 11 april jongstleden[11] (zie bijlage 2).

Het pad naar een proefdiervrije toekomst moet veilig zijn en zorgvuldig worden bewandeld. Die zorgvuldigheid betekent dat er door een commissie een onafhankelijk onderzoek is gedaan naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten (NHP) verder te verlagen, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Op basis van dit onderzoek heeft het kabinet ervoor gekozen dat Nederland voor de komende vijf jaar

---

[7] *Kamerstukken II*, 2024/45, 36 725 VIII, nr. 11.

[8] Kamerstukken II, 2024/25, 36 725 VIII, nr. 11.

[9] Zie ook aanwijzing 3.53 van de Aanwijzingen voor de regelgeving.

[10] Kamerstukken II 2024/25, 31 865, nr. 278.

[11] Kamerstukken II, 2024/25, 32 336, nr. 164

de beschikking wenst te houden over een onafhankelijk primatencentrum en het aantal (proeven met) NHP niet verder zal inperken. Het kabinet acht dit noodzakelijk voor de bestrijding van levensbedreigende ziektes en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, omdat proefdiervrije modellen nog niet het volledige inzicht kunnen bieden in de complexe menselijke biologie en ziekteprocessen. Wij begrijpen dan ook de terechte zorgen die geuit zijn door patiëntenorganisaties, wetenschappers en de industrie naar aanleiding van het amendement Kostic c.s.

Wij zetten ons de komende periode, nog sterker dan de afgelopen jaren, in voor de ontwikkeling van proefdiervrije onderzoeksmodellen. Om ervoor te zorgen dat een bepaalde dierproef overbodig is, moet er een gevalideerde proefdiervrije methode bestaan. Daarom investeert het kabinet volop in validatie van proefdiervrije methodes om onder andere via de investering in het Centrum voor proefdiervrije biomedische translatie (sinds kort onder de naam Ombion[12]), waar met een investering van € 124,5 miljoen uit het Nationaal Groeifonds een centrum wordt opgezet voor het ontwikkelen, valideren en vermarkten van proefdiervrije technieken voor geneesmiddelontwikkeling. Ook is er een subsidieoproep binnen de Nationale Wetenschapsagenda in voorbereiding, en investeert ZonMw in validatie in opdracht van het kabinet. Op die manier werkt het kabinet aan de implementatie van proefdiervrije innovaties en worden dierproeven op termijn meer en meer overbodig. Deze investeringen zullen de transitie zeker versnellen maar door de onvoorspelbaarheid van wetenschappelijke ontwikkelingen kan niet bepaald worden hoe veel sneller de transitie daardoor zal gaan en of in 2030 de dierproefvrije onderzoeksmethoden en computermodellen al voldoende ontwikkeld zijn om de rol van primatenproeven volledig over te nemen.

Ook starten we op korte termijn met de verkenning of organisatorische samenwerking en eventuele bundeling van NHP-onderzoek op enkele locaties in Europa haalbaar en wenselijk is, vanuit de gedachte dat dit kan leiden tot effectiever onderzoek, een verhoging van het dierenwelzijn naar het niveau van het BPRC en een reductie van het totale aantal NHP-experimenten in Europa.

*Verder hebben de leden van de fractie van de **BBB** nog enkele concrete vragen aan de regering op het terrein van het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. In de eerste plaats zijn zij benieuwd hoe de regering de gevolgen van het amendement Kostić c.s. concreet en transparant in beeld gaat brengen. Daarnaast vernemen zij graag welke wetenschappelijke onderzoeksprogramma's (nationaal of in Europees consortia) door dit amendement ook onder druk komen te staan. Ook informeren zij welke gevolgen worden voorzien voor de Nederlandse pandemische paraatheid als het amendement wordt uitgevoerd, gezien de rol van primatenonderzoek in preklinisch vaccin- en virusonderzoek? Op welke andere onderzoeksterreinen worden gevolgen gezien? Hoe en wanneer wordt de Kamer geïnformeerd over de uitkomsten van een uitvoeringstoets of impactanalyse van dit besluit op (a) volksgezondheid, (b) dierenwelzijn, (c) de strategische kennispositie van Nederland, (d) afhankelijkheid van Nederland en Europa van andere landen voor medicijnontwikkeling en (e) mogelijkheden in bijzondere omstandigheden, zoals pandemieën?*

NHP-onderzoek vindt in Nederland uitsluitend onder streng gereguleerde omstandigheden plaats, en enkel als geen gevalideerd alternatief voorhanden is. Er zijn volgens de commissie 'onderzoek niet-humane primaten' specifieke overeenkomsten in anatomie, fysiologie, genetica, immunologie, ziekte-specifieke pathologie of gedrag tussen NHP en mensen, waardoor bepaalde menselijke ziekten goed in NHP kunnen worden onderzocht. Zo worden NHP gebruikt bij het ontwikkelen en reguleren van geneesmiddelen, omdat ze op een aantal kritische momenten in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen vooralsnog onmisbaar worden geacht door experts. Het budgetneutraal uitvoeren van de voorgestelde overheveling in toelichting van het amendement richting proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden en de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven kan op dit moment helaas nog niet veilig. Het heeft onder andere aanzienlijke gevolgen voor wetenschappelijke consortia die onderzoek doen naar vaccinontwikkeling tegen infectieziekten zoals Covid-19, tuberculose, malaria en HIV, dengue en het West Nile virus en naar

[12] https://site.ombion-cpbt.nl/

hersenaandoeningen zoals Alzheimer en Parkinson. Dit wordt bevestigd door een verkennende vragenlijst die is uitgezet onder levenswetenschappers in Nederland door de werkgemeenschap *'Organisms in their environment*', een platform van onderzoekers dat gevraagd en ongevraagd advies geeft aan de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).[13] 227 wetenschappers hebben de enquête ingevuld. Hoewel slechts 10% procent van deze wetenschappers aangeeft zelf onderzoek te doen met NHP, verwacht 88% procent hinder voor onderzoek in hun vakgebied. Het gaat dan met name om wetenschappers in de virologie, immunologie, neurologie, oncologie, cardiologie en fysiologie. We vinden het aan de Nederlandse onderzoekers zelf om te bepalen welk onderzoek met NHP echt noodzakelijk is, na een zorgvuldige toetsing. Meer in algemene zin zijn we zeer terughoudend om vanuit de politiek te bepalen welk onderzoek wel of niet in Nederland plaatsvindt.

Het BPRC speelt een belangrijke rol binnen deze onderzoeksgebieden met een sterke reputatie en in samenwerking met nationale en internationale partners. Deze faciliteit stelt Nederland in staat om snel en onafhankelijk te reageren op pandemieën, wat ook bijdraagt aan de Europese pandemische paraatheid. Tijdens de Covid-19 pandemie kon Nederland, dankzij het BPRC en dankzij de beschikbaarheid van een eigen kolonie, in samenwerking met andere Nederlandse instellingen, in korte tijd een werkend SARS-CoV-2 model opzetten. Dit model werd gebruikt om meerdere vaccins en geneesmiddelen te testen zoals het Janssen-vaccin. Hiermee droeg het BPRC bij aan internationale inspanningen voor veilige en effectieve vaccins tegen SARS-CoV-2. Het BPRC beschikt daarnaast ook over een eigen Biosafety level(BSL)-3 lab voor veilig onderzoek naar infectieziektes die de volksgezondheid bedreigen.

Verplaatsing van dit type onderzoek naar landen buiten de EU leidt niet alleen tot een verlies van cruciale kennis en expertise, maar ook tot strategische afhankelijkheid van landen als de Verenigde Staten en China, waar dierenwelzijnsstandaarden ook nog eens duidelijk lager liggen. Nederland zou het risico lopen om haar onafhankelijkheid in het snel testen en ontwikkelen van geneesmiddelen en vaccins verliezen in crisissituaties. Het onderzoek naar infectieziekten zoals HIV en tuberculose staat op dit moment onder druk in de VS, waardoor er juist meer afhangt van instituten buiten de VS om voortgang te maken, zoals het BPRC. Kort gezegd komt het hierop neer: Nederland beschikt nu over de kennis, de mensen, de infrastructuur en de middelen om een wezenlijke bijdrage aan de gezondheidszorg en pandemische paraatheid te hebben, binnen een streng gereguleerd kader voor dierproeven en dierenwelzijn. Met dit amendement wordt deze positie ondermijnd. Daar maken patiëntenorganisaties, wetenschappers en bedrijfsleven zich terecht grote zorgen over.

*Tot slot vragen de leden van de fractie van de **BBB** of de regering kan toezeggen dat er – vóór implementatie van de maatregelen naar aanleiding van het amendement – een onafhankelijke toetsing plaatsvindt, waarin alternatieven, uitvoerbaarheid en proportionaliteit worden gewogen.*

De commissie 'onderzoek niet-humane primaten' heeft verschillende scenario's geschetst en heeft onder andere inzicht gegeven in de gevolgen van afbouw van proeven met NHP. Een extra rapport heeft daarom geen toegevoegde waarde. Het kabinet heeft de verschillende scenario's gewogen en over het beleid voor de komende vijf jaar besloten. Hierover gaan we graag met de Tweede Kamerleden inhoudelijk in gesprek, tijdens het commissiedebat over dieren buiten de veehouderij en dierproeven dat gepland staat op 2 oktober.

*De fractieleden van de **VVD** hebben naar aanleiding van het aangenomen amendement van het lid Kostić c.s. over middelen voor het verminderen van apenproeven[14] de volgende vragen. Wat zijn de concrete gevolgen van het stopzetten van financiering voor primatenproeven voor lopend biomedisch onderzoek in Nederland, met name voor studies naar complexe ziekten zoals Alzheimer en infectieziekten, waarvoor primaten nu als essentieel worden beschouwd? Verder vragen zij in hoeverre diervrije onderzoeksmethoden, zoals organ-on-chip-technologie en computermodellen, voldoende ontwikkeld zijn om per 2030 de rol van primatenproeven volledig over te nemen, en*

[13] OSF | Survey Impact of BPRC NHP facility closure

[14] *Kamerstukken II* 2024–2025, 36 725 VIII, nr. 11.

welke investeringen er nodig zijn om deze transitie te versnellen.

Het stopzetten van de financiering voor het BPRC zal directe gevolgen hebben voor lopend biomedisch onderzoek in Nederland. NHP-onderzoek is voorlopig essentieel voor onderzoek naar infectieziekten zoals Covid-19, tuberculose, malaria en HIV, dengue en het West Nile virus en naar hersenaandoeningen zoals Alzheimer en Parkinson. Het stoppen van dit onderzoek kan ernstige gevolgen hebben voor (toekomstige) patiënten, andere onderzoeksgebieden en (Nederlandse) biotechnologische bedrijven. Het belang van onderzoek met NHP wordt bevestigd door een verkennende vragenlijst die is uitgezet onder levenswetenschappers in Nederland door de werkgemeenschap *'Organisms in their environment'*, een platform van onderzoekers dat gevraagd en ongevraagd advies geeft aan NWO.[15] 227 wetenschappers hebben de enquête ingevuld. Hoewel slechts 10% procent van deze wetenschappers aangeeft zelf onderzoek te doen met NHP, verwacht 88% procent hinder voor onderzoek in hun vakgebied. Het gaat dan met name om wetenschappers in de virologie, immunologie, neurologie, oncologie en cardiologie en fysiologie. We vinden het aan de Nederlandse onderzoekers zelf om te bepalen welk onderzoek met NHP echt noodzakelijk is, na een zorgvuldige toetsing. Meer in algemene zin zijn we zeer terughoudend om vanuit de politiek te bepalen welk onderzoek wel of niet in Nederland plaatsvindt.

De commissie 'onderzoek niet-humane primaten' stelt vast dat er nationaal en internationaal grote waardering is voor het BPRC als primatencentrum. Nederland levert een belangrijke bijdrage aan NHP-onderzoek binnen de EU. Nederland behoort – mede dankzij het BPRC – in termen van publicaties in de top 10 van meest productieve landen op het gebied van NHP-onderzoek in de afgelopen vijf jaar.

Nederland heeft ook een aanzienlijke bijdrage geleverd aan het SARS-CoV-2-onderzoek. Het wegvallen van deze capaciteit belemmert niet alleen de voortgang, maar ook de internationale samenwerking waarin Nederland nu vooroploopt. Zo is het BPRC betrokken bij een traject naar een nieuwe behandeling voor Parkinson[16] en een studie naar een innovatieve beenmergbehandeling zonder chemotherapie, dat vooral van groot belang is voor kinderen.[17] Eerder heeft het BPRC onderzoek gedaan naar auto-immuunziekten en ontstekingsziekten, maar heeft het ook een bijdrage geleverd aan het transplantatieonderzoek van organen en weefsels en het voorkomen van afstotingsreacties. Door de kennis die mede door het NHP-onderzoek is verkregen zijn transplantaties verbeterd en inmiddels toepasbaar in de kliniek. Ook speelt het BPRC een belangrijke rol in het onderzoek naar de langetermijneffecten van Covid-19 binnen het Post Covid Netwerk Nederland (PCCN).

Zoals ook benoemd staat in het rapport van de commissie 'onderzoek niet-humane primaten' is wetenschappelijke ontwikkeling niet op voorhand te voorspellen. Omdat een dierproef en een proefdiervrije methode nooit precies hetzelfde meten, kunnen dierproeven niet zomaar één op één vervangen worden. Binnen de wetenschap verschillen daarnaast de inzichten over hoe snel diervrije onderzoeksmethoden primatenproeven kunnen vervangen. Tijdens de door de commissie 'onderzoek niet-humane primaten' gehouden consultatie onder *New-Approach Methodologies* (NAM)-onderzoekers bleek dat in de nabije toekomst significante NAM-ontwikkelingen te verwachten zijn, maar ook dat de verwachting is dat NHP-proeven voorlopig nog noodzakelijk zullen blijven.

Om ervoor te zorgen dat een bepaalde dierproef overbodig is, moet er een gevalideerde proefdiervrije methode bestaan. Daarom investeert het kabinet volop in validatie van proefdiervrije methodes om onder andere via de investering in het Centrum voor proefdiervrije biomedische translatie (sinds kort onder de naam Ombion[18]), waar met een investering van € 124,5 miljoen uit

[15] OSF | Survey Impact of BPRC NHP facility closure

[16] https://www.health-holland.com/project/2025/2025/evaluation-innovative-treatment-novel-parkinson-animal-model

[17] https://www.health-holland.com/project/2024/2024/optimization-and-preclinical-testing-pr004384-anti-cd117xcd3-bite

[18] https://site.ombion-cpbt.nl/

het Nationaal Groeifonds een centrum wordt opgezet voor het ontwikkelen, valideren en vermarkten van proefdiervrije technieken voor geneesmiddelontwikkeling. Ook is er een subsidieoproep binnen de Nationale Wetenschapsagenda in voorbereiding, en investeert ZonMw in validatie in opdracht van het kabinet. Op die manier werkt het kabinet aan de implementatie van proefdiervrije innovaties en worden dierproeven op termijn meer en meer overbodig. Deze investeringen zullen de transitie zeker versnellen maar door de onvoorspelbaarheid van wetenschappelijke ontwikkelingen kan niet bepaald worden hoe veel sneller de transitie daardoor zal gaan en of in 2030 de dierproefvrije onderzoeksmethoden en computermodellen al voldoende ontwikkeld zijn om de rol van primatenproeven volledig over te nemen. In de brief van 11 april[19] hebben we aan de Tweede Kamer toegezegd om over vijf jaar opnieuw een onafhankelijk onderzoek te laten doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven met NHP verder te verlagen, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

*Ook vragen de fractieleden van de **VVD** wat de impact is van het stopzetten van financiering voor instellingen zoals het BPRC op werkgelegenheid en de positie van Nederland als centrum voor biomedisch onderzoek. Hoe weegt de regering de ethische bezwaren tegen primatenproeven afgezet tegen de mogelijke vertraging in medische doorbraken, en is er een plan om ethische richtlijnen voor diervrij onderzoek verder te standaardiseren? Tot slot vragen zij hoe dit amendement zich verhoudt tot wetgeving en onderzoekspraktijken in andere EU-landen, en welke maatregelen er worden genomen om te voorkomen dat primatenproeven naar landen met minder strenge regels worden verplaatst.*

De verwachting is dat de komende jaren in Europa fors wordt geïnvesteerd in biotechnologie, in het kader van strategische autonomie. Om daar als Nederland van te profiteren is het van belang dat de juiste faciliteiten, kennis en industrie aanwezig zijn. Het stoppen van het BPRC betekent dan ook een fors verlies van banen in biomedisch onderzoek in Nederland. Het BPRC is een gerenommeerd instituut en is dankzij haar samenwerking met diverse partners in Nederland en Europa betrokken bij meerdere studies en het ontwikkelen en testen van nieuwe behandelmethodes. Ze levert hierbij unieke expertise, faciliteiten en modellen die elders binnen Europa beperkt beschikbaar zijn. De commissie 'onderzoek niet-humane primaten' heeft aangegeven dat Nederland een belangrijke bijdrage levert aan NHP-onderzoek binnen de EU. Zo was Nederland betrokken bij 64% van het gepubliceerde NHP-onderzoek in de EU in 2021. Deze positie gaat dan verloren.

Voor onderzoek met dierproeven is binnen de EU geharmoniseerde wetgeving van kracht (EU richtlijn 2010/63/EU).[20] Voor onderzoek specifiek met niet-humane primaten zijn er binnen de hele EU aanvullende strengere maatregelen van kracht:

- In procedures mogen alleen dieren worden gebruikt die zelf nakomelingen zijn van in gevangenschap gefokte dieren of die afkomstig zijn van fokkolonies die zichzelf in stand houden.
- Voor niet-menselijke primaten moet vanaf de geboorte een individueel levensloopdossier worden bijgehouden.
- Hiervoor dienen de dieren op de minst pijnlijke wijze van een permanent individueel merkteken te worden voorzien.
- De mogelijke vervanging van het gebruik van proefdieren, en met name van niet-menselijke primaten, prioritair aan de orde te zijn.
- Fokkers, leveranciers en gebruikers van niet-menselijke primaten worden minstens eenmaal per jaar geïnspecteerd. (In tegenstelling tot andere proefdieren, daarbij wordt 1/3 van de gebruikers per jaar geïnspecteerd).
- Alle projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, worden aan een beoordeling achteraf onderworpen.

[19] Kamerbrief met reactie op onderzoeksrapport over verlaging van het aantal proeven met niet-humane primaten

[20] 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 gebruiktVoor de EER relevante tekst

- EU-lidstaten kunnen besluiten een vereenvoudigde administratieve procedure in te voeren voor projecten die bepaalde specifieke procedures omvatten, niet-menselijke primaten zijn hiervan uitgesloten. Een vereenvoudigde administratieve procedure is bij gebruik van NHP dus niet toegestaan.
- EU-lidstaten verzamelen jaarlijks statistische gegevens over het gebruik van dieren in procedures en maken deze openbaar, met inbegrip van gegevens over de werkelijke ernst van de procedures en over de herkomst van de in procedures gebruikte niet-menselijke primaten en de soorten waartoe deze behoren.

Door geharmoniseerde wetgeving wordt gewaarborgd dat binnen alle EU-lidstaten dezelfde eisen gelden. Maatregelen om te voorkomen dat gebruikers van onderzoek op NHP dat onderzoek (laten) doen in landen buiten de EU zijn er niet, dat is de vrije marktwerking. De Centrale Commissie Dierproeven (CCD) maakt in het proces van vergunningverlening voor alle onderzoeksaanvragen met proefdieren een ethische afweging of het belang van het onderzoek opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend. Er zijn niet direct ethische richtlijnen voor onderzoek met proefdiervrije methoden. Wel werken verschillende internationale gremia aan validatie, acceptatie en standaardisatie van proefdiervrije methoden. Deze validatie gebeurt in het kader van opname van deze methoden in richtlijnen van internationale autoriteiten zoals de *European Chemicals Agency* (ECHA) voor veiligheid van chemicaliën, *European Food Safety Authority (*EFSA) voor voedselveiligheid en *European Medicines Agency* (EMA) voor veiligheid van medicijnen. Op initiatief van Nederland heeft de Milieuraad de Europese Commissie opgeroepen een Europese testmethode en -validatiestrategie te ontwikkelen om te komen tot een planmatige aanpak.

We vinden het van belang dat we in Nederland een bijdrage leveren aan het bestrijden van levensbedreigende ziekten bij patiënten en dat we de bevolking beschermen tegen infectieziekten. Vanwege de ethische bezwaren zijn dierproeven alleen toegestaan als er geen andere onderzoeksmethode beschikbaar is en na zorgvuldige en onafhankelijke toetsing door Dierexperimentencommissies (DEC's) en de CCD. Andere EU-landen moeten zich ook houden aan de Europese Dierproevenrichtlijn, maar in landen als de Verenigde Staten en China, waar het merendeel van het NHP-onderzoek plaatsvindt, gelden andere welzijnsstandaarden. Het rapport van de commissie 'onderzoek niet-humane primaten' laat zien dat de waardering van het BPRC niet alleen toeziet op het wetenschappelijk onderzoek dat daar wordt gedaan, maar ook op de kwaliteit van de fok en huisvesting van de kolonie. Het BPRC volgt de verdergaande richtlijnen van het Britse 3RCentre.[21] Als de voorgestelde overheveling in de toelichting van het amendement richting proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden en de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven budgetneutraal wordt uitgevoerd, dan verplaatst het NHP-onderzoek naar plekken buiten Nederland en indien dit buiten de EU is, mogelijk naar plekken waar een lagere standaard voor dierenwelzijn geldt. Daarnaast komt Nederland in een ethisch lastig uitlegbare positie als we geen NHP-onderzoek meer doen, maar nog wel gebruik wensen te maken van geneesmiddelen waarvoor in het buitenland proeven met NHP zijn uitgevoerd. Met het BPRC hebben we in Nederland juist een toonaangevende onderzoeksfaciliteit, die internationaal gezien vooroploopt op het gebied van dierenwelzijn.

*De leden van de **CDA**-fractie hebben kennisgenomen van het amendement van het lid Kostić,[22] dat substantiële inhoudelijke voorwaarden stelt aan de subsidierelatie tussen het ministerie van Onderwijs Cultuur en Wetenschap en het BPRC. De leden hebben met belangstelling kennisgenomen van diverse signalen vanuit de medische en wetenschappelijke gemeenschap die wijzen op de verstrekkende en onwenselijke gevolgen van het amendement voor biomedisch onderzoek. De minister heeft dit in zijn appreciatie in de Tweede Kamer ook erkend.[23] Toch is het*

[21] 3R betekent "replacement, reduction and refinement". Oftewel: vervangen, verminderen en verfijnen van dierproeven.

[22] *Kamerstukken II* 2024–2025, 36 725-VIII, nr. 11.

[23] *Kamerstukken II*, 2024/25, 36 725 VII, nr. 23.

amendement aangenomen. De leden van de CDA-fractie maken zich hier grote zorgen over en hebben een aantal vragen. Kan de regering toelichten hoe de uitvoering van dit amendement zich verhoudt tot het belang van volksgezondheid, pandemische paraatheid en de ontwikkeling van geneesmiddelen bij ernstige aandoeningen zoals Parkinson, Alzheimer, long COVID, tuberculose en aids?

Het budgetneutraal uitvoeren van de voorgestelde overheveling in de toelichting van het amendement richting proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden en de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven kan op dit moment helaas nog niet veilig. Er zijn verstrekkende gevolgen voor de volksgezondheid, pandemische paraatheid en de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Hier gaan patiënten last van krijgen en het is niet voor niks dat patiëntenorganisaties zich zorgen maken. NHP-onderzoek is voorlopig essentieel voor onderzoek naar infectieziekten zoals Covid-19, tuberculose, malaria en HIV, dengue en het West Nile virus en naar hersenaandoeningen zoals Alzheimer en Parkinson. Zonder dit onderzoek loopt Nederland het risico om de snelle ontwikkeling van vaccins en nieuwe behandelmethodes te vertragen in tijden van crisis. Tijdens de COVID-19-pandemie bleek het BPRC van onschatbare waarde door het snel opzetten van een SARS-CoV-2 model, waarmee cruciale vaccins zoals dat van Janssen zijn getest. Dankzij de NHP-fokkolonie en onderzoekscapaciteit kan het BPRC veilig en snel onderzoek doen naar ernstige infectieziekten. Dit versterkt de pandemische paraatheid van Nederland en Europa, en verkleint de afhankelijkheid van buitenland.

Er zijn volgens de commissie 'onderzoek niet-humane primaten' specifieke overeenkomsten in anatomie, fysiologie, genetica, immunologie, ziekte-specifieke pathologie of gedrag tussen NHP en mensen, waardoor bepaalde menselijke ziekten goed in NHP kunnen worden onderzocht. Zo worden NHP gebruikt bij het ontwikkelen en reguleren van geneesmiddelen, omdat ze op een aantal kritische momenten in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen vooralsnog onmisbaar worden geacht door experts. Verplaatsing van dit onderzoek naar landen als China of de Verenigde Staten, waar dierenwelzijnsstandaarden lager liggen en openheid in onderzoek niet vanzelfsprekend is, leidt tot verlies van controle, transparantie en autonomie voor Nederland. De Nederlandse kennispositie en haar vermogen om snel te reageren op gezondheidscrises komt hierdoor in het gedrang.

Europa beschikt slechts over een klein aantal gespecialiseerde primatencentra met een zelfstandige kolonie, en het Nederlandse BPRC neemt daarin een unieke plaats in. Het verlies van een centrum als het BPRC betekent niet alleen dat hoogwaardige kennis en expertise verloren gaan, maar ook dat Nederland afhankelijk wordt van internationale centra buiten de EU waar andere normen gelden op het gebied van dierenwelzijn en onderzoekspraktijken. Dit raakt onze strategische autonomie en brengt ons ook in een ethisch ingewikkelde positie dat we wel producten gebruiken die ontwikkeld zijn dankzij NHP-onderzoek, maar hier zelf geen bijdrage meer aan (willen) leveren.

*De leden van de **CDA**-fractie vragen hoe het kabinet voorkomt dat door dit amendement onderzoek wegvalt zonder dat er reële en gevalideerde alternatieven beschikbaar zijn. Kan de regering toelichten hoe voorkomen wordt dat dit type onderzoek naar landen verschuift met lagere ethische standaarden en minder transparante regelgeving?*

Het budgetneutraal uitvoeren van de voorgestelde overheveling in de toelichting van het amendement richting proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden en de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven kan op dit moment helaas nog niet veilig. Het zou de facto betekenen dat binnen enkele jaren de kolonie binnen het BPRC wordt opgeheven. We kunnen dan niet voorkomen dat het onderzoek bij het BPRC verschuift naar landen buiten de EU met lagere ethische standaarden en minder transparante regelgeving. We kunnen dan ook niet voorkomen dat Nederland afhankelijk wordt van andere landen voor de pandemische paraatheid en ook niet dat de beste onderzoekers vertrekken naar andere landen. Verder kunnen we niet voorkomen dat er NHP worden geïmporteerd uit het buitenland voor NHP-onderzoek hier in Nederland. Gezien de Europese geharmoniseerde regelgeving voor dierproeven is een verbod op NHP-onderzoek in Nederland namelijk niet mogelijk. Organisaties, waaronder bedrijven, universiteiten en onderzoeksinstituten, hebben nog steeds de mogelijkheid om NHP te gebruiken, mits aan de wettelijke vereisten wordt voldaan en de plannen getoetst en goedgekeurd zijn door DEC's en CCD. Daarnaast is het zeer

aannemelijk dat de NHP worden geïmporteerd uit een fokkolonie waar een lagere standaard voor dierenwelzijn geldt dan bij het BPRC.

*De leden van de **CDA**-fractie vragen of de regering bereid is om, mede gezien het ontbreken van debat en de mogelijke onuitvoerbaarheid van het amendement, met name op het gebied van de veilige afbouw, bij wijze van novelle of wijzigingsvoorstel terug te komen op de huidige invulling van dit onderdeel van de begroting. Zo nee, waarom niet? Mocht een novelle op korte termijn niet mogelijk zijn, is de regering dan bereid uitvoering van het amendement op te schorten om alsnog een veilige afbouw te kunnen garanderen?*

Het is niet nodig om via een novelle terug te komen op de toelichting van het amendement Kostić c.s. Het amendement Kostić c.s. heeft de werking van een motie. Een amendement kan immers alleen een wetsvoorstel wijzigen. De Tweede Kamer kan ingrijpen door het bedrag in het artikel van de begrotingsstaat lager (of hoger) vast te stellen. Het amendement Kostić wijzigt het bedrag zelf echter niet. Een memorie van toelichting maakt geen onderdeel uit van een wetsvoorstel[24] en kan daarmee niet door een amendement worden gewijzigd. Dit geeft ook de Algemene Rekenkamer aan in haar brief van 3 april 2025 over de consequenties van en het handelingsperspectief bij een verworpen begroting.[25] Dat neemt niet weg dat er een politieke wens is uitgesproken in de toelichting van het amendement, namelijk de wens om het aantal proeven met niet-humane primaten (NHP) zo snel mogelijk, en veilig af te bouwen. Wij delen deze wens. Het kabinet is ervan overtuigd dat de toekomst proefdiervrij moet zijn. Het pad daar naartoe moet veilig worden bewandeld. Hierover gaan we graag met de Tweede Kamerleden inhoudelijk in gesprek, bijvoorbeeld tijdens het commissiedebat dat gepland staat op 2 oktober. Het lijkt ons verstandig het Rapport van de Commissie 'onderzoek niet-humane primaten' bij dat gesprek te betrekken (zie bijlage 1), net als de brief van 11 april jongstleden[26] (zie bijlage 2).

*De leden van de fractie van de **PvdD** vragen de regering hoe de keuze van de minister van Onderwijs Cultuur en Wetenschap[27] voor scenario 3 van de Commissie-Bijker[28] past bij eerdere uitspraken van de Tweede Kamer om het aantal proeven op niet-humane primaten af te bouwen?*

De gehele Tweede Kamer heeft middels de motie Wassenberg[29] de regering verzocht een onderzoek te laten doen – door onafhankelijke deskundigen – naar de mogelijkheid om het aantal proeven op NHP verder te verlagen, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Dit is in lijn met de aangenomen motie Tielen[30], waarin de regering is verzocht er zorg voor te dragen dat de afbouw van het aantal proeven met apen zorgvuldig gebeurt en niet mag leiden tot het in gevaar komen van de bestrijding van levensbedreigende ziekten en infectieziekten die de volksgezondheid in gevaar brengen.

Op basis van dit onderzoek heeft het kabinet geconstateerd dat het aantal proeven op NHP op dit moment niet verder kan worden verlaagd, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Proefdiervrije modellen kunnen op dit moment namelijk nog niet het volledige inzicht bieden in de complexe menselijke biologie en ziekteprocessen.

---

[24] Zie ook aanwijzing 3.53 van de Aanwijzingen voor de regelgeving.

[25] Kamerstukken II, 2024/25, 31 865, nr. 278.

[26] Kamerstukken II, 2024/25, 32 336, nr. 164.

[27] Kamerbrief met reactie op onderzoeksrapport over verlaging van het aantal proeven met niet-humane primaten, 11 april 2025.

[28] Onderzoek met niet-humane primaten: vier beleidsscenario's voor Nederland, 17 maart 2025 (Beleidsscenario 3: Behoud van niet-humane primaten-onderzoek in Nederland).

[29] Kamerstukken II 2022/23, 36 200 VIII nr. 113

[30] Kamerstukken II 2017/18, 32 336, nr. 83.

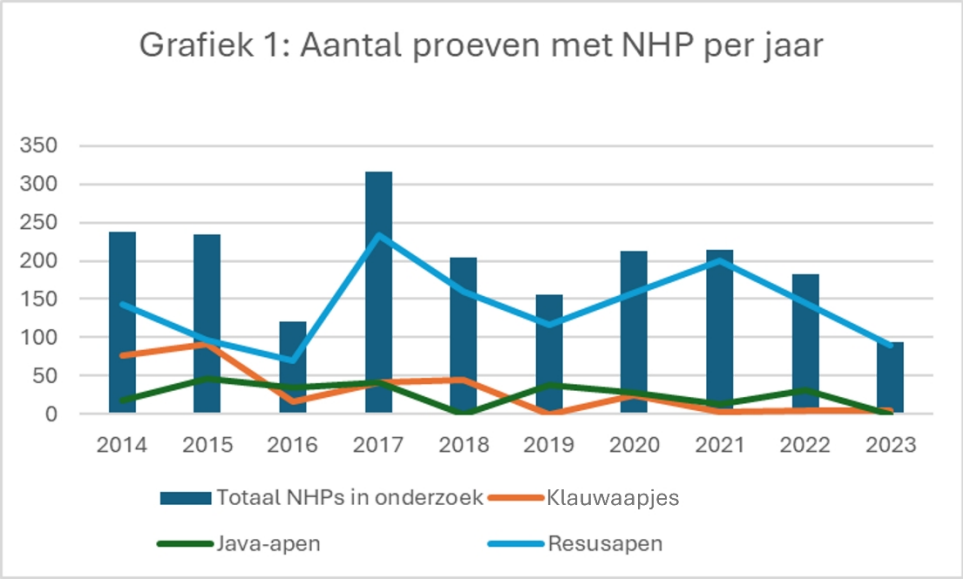
*Hoeveel proefdieren zijn er in de afgelopen 10 jaar in Nederland gebruikt? De leden van de fractie van de **PvdD** ontvangen graag een overzicht per diersoort, per soort gebruik, per jaar, inclusief het aantal niet-humane primaten. Volgens de leden van de fractie van de PvdD wordt door het kabinet met name ingezet op het stimuleren van alternatieven voor dierproeven, en te weinig op het afbouwen van het gebruik van proefdieren. Welke maatregelen neemt de regering om het aantal proefdieren dat in Nederland wordt gebruikt te laten dalen, behalve het stimuleren van alternatieven? Is de regering bekend met de problemen van vertaling van data en kennis ontwikkeld door middel van dierproeven naar relevante kennis voor toepassingen bij de mens?*

Alle instellingen die dierproeven uitvoeren moeten hierover elk jaar gegevens verstrekken. De NVWA analyseert deze gegevens en verwerkt ze in het jaaroverzicht "Zo doende". In dit jaaroverzicht staat onder andere welke dierproeven zijn gedaan, op welke dieren deze zijn verricht en de aantallen. De Tweede Kamer wordt jaarlijks over de aantallen dierproeven en de publicatie van de "Zo doende" geïnformeerd. De "Zo doende" rapportages van de afgelopen jaren zijn terug te vinden in het NVWA-archief.[31]

Tabel 1: Totaal aantal geregistreerde dierproeven en het aandeel NHP per jaar uitgesplitst

Jaar	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Totaal aantal dierproeven	563.769	479.580	403.370	477.550	401.895	399.950	406.788	423.291	438.742	413.746
Waarvan NHP	238	234	120	317	205	155	212	215	182	94

In tabel 1 is het totaal aantal geregistreerde dierproeven, inclusief NHP, afgezet tegen het aandeel NHP in onderzoek per jaar. In de onderstaande grafiek is het totaal aantal proeven met NHP per jaar weergegeven, maar dan ook per soort uitgesplitst. In 2016 lijkt er een dip en in 2017 een stijging te zijn. Deze "uitschieters" zijn te verklaren door de timing van de registratie en de duur van het onderzoek. Dieren worden pas meegeteld in het jaar dat de proef is afgerond. Voor meer informatie hierover verwijzen wij u naar de tekst in de "Zo doende" van 2017. Vanaf 2019 is er een kleine stijging te zien, deze is te verklaren door het Covid-19 onderzoek in de daaropvolgende jaren, daarna neemt het onderzoek met NHP weer af. De data over 2024 wordt in Q1 van 2026 verwacht.



Er is een duidelijke wens om het aantal dierproeven naar beneden te brengen. Dit is echter een complexe opgave die daarmee ook tijd kost. Het jaarlijks aantal dierproeven in Nederland fluctueert en dit is van een groot scala van factoren afhankelijk. Zo wordt het aantal dierproeven dat in

[31] https://nvwa.sitearchief.nl/#archive

Nederland wordt gedaan onder andere beïnvloed door het aantal opdrachten waarvoor dierproeven zijn vereist die Nederlandse bedrijven binnenhalen. Maar ook onverwachte gebeurtenissen, zoals een pandemie kunnen invloed hebben op het aantal dierproeven. Bovendien kan aan de ene kant een diermodel vervangen worden door een proefdiervrije innovatie, maar kunnen er tegelijkertijd ook nieuwe diermodellen bijkomen door innovatie binnen het proefdieronderzoek. Deze verschillende facetten maken directe sturing op afbouw complex. Daarom is het Nederlandse beleid gericht op opbouw van het aantal proefdiervrije methodes inclusief validatie en acceptatie van deze methodes, waardoor op termijn (bepaalde) diermodellen vaker overbodig worden.

Het verminderen van het aantal dierproeven moet op Europees niveau gebeuren. Om te zorgen voor een gelijk speelveld en de werking van de Europese interne markt te borgen, is de omgang met proefdieren en hun dierenwelzijn vastgelegd in Europese wet- en regelgeving. Proefdieronderzoek draagt bij aan kennis voor de (medische)wetenschap en veiligheid en gezondheid van mens, dier en milieu. Niet al het proefdieronderzoek wordt voor de mens uitgevoerd en de vertaalbaarheid van dier naar mens is dan ook niet voor al het onderzoek even relevant. Om de kwaliteit van proefdieronderzoek te waarborgen werkt OCW samen met LVVN aan initiatieven die hieraan kunnen bijdragen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan preregistratie van onderzoek, publicatierichtlijnen (zoals de *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments* (ARRIVE)-richtlijnen[32]) en systematische reviews.

In de Kamerbrief Dierproeven[33] en Kamerbrief voortgang TPI[34] van 18 november 2024, gaat de staatssecretaris van LVVN verder op deze onderwerpen in.

*De leden van de fractie van de **PvdD** zien de Nederlandse transitie naar dierproefvrije innovatie als een kans om voorloper te zijn in internationale wetenschappelijke ontwikkelingen. In het buitenland wordt sterk ingezet op de transitie naar proefdiervrije innovatie. Zo stopt het Amerikaanse National Institutes of Health (NIH) met het financieren van onderzoek dat alleen dierproeven toepast. Hoe gaat de regering ervoor zorgdragen dat Nederland voldoende aansluit bij het tempo van de transitie elders om zodoende niet de boot te missen bij nieuwe technologieën? Is het kabinet het met de leden van de fractie van de PvdD eens dat overheidsbeleid – zowel om alternatieven te stimuleren als gebruik van proefdieren af te bouwen – een voorlopers rol van Nederlandse wetenschap kan ondersteunen, en dat dit overheidsbeleid zelfs noodzakelijk is?*

Het kabinet onderschrijft dat de Nederlandse transitie naar dierproefvrije innovatie een kans is om voorloper te zijn in internationale wetenschappelijke ontwikkelingen en neemt deze voorlopersrol ook internationaal in. De afgelopen jaren heeft de technologie van proefdiervrij testen een enorme vlucht genomen en zijn er veel proefdiervrije innovaties ontwikkeld. Waar nu de aandacht ligt is werken aan goedkeuring van deze innovaties voor gebruik bij wettelijk vereiste veiligheidstests. Een noodzakelijke stap hiervoor is validatie en acceptatie van bestaande en nieuwe proefdiervrije innovaties. Daar investeert het kabinet volop in, onder andere met de investering in het Nationaal Groeifondsproject Ombion, waar met een investering van € 124,5 miljoen een centrum wordt opgezet voor het ontwikkelen, valideren en vermarkten van proefdiervrije technieken voor geneesmiddelontwikkeling. Ook wordt er een tweede subsidieronde binnen de Nationale Wetenschapsagenda op dit onderwerp gelanceerd. Daarnaast werkt het kabinet aan agendering van dit onderwerp op de Europese agenda voor innovatiebeleid, door samen met de Europese Commissie op te treden als trekker van een project binnen de European Research Area. Hiermee zal samengewerkt worden met andere lidstaten aan het verder brengen van proefdiervrije innovaties, onder andere binnen geneesmiddelontwikkeling. Door nadrukkelijk in te zetten op validatie werkt het kabinet zowel aan het vergroten van het gebruik van proefdiervrije modellen als aan – op termijn – de afbouw van dierproeven. Immers, wanneer er eenmaal een gevalideerd alternatief bestaat, is de dierproef bij wet verboden.

---

[32] ARRIVE guidelines 2.0 - Dutch.pdf

[33] Kamerstukken II 2024/25, 32 336 nr.155.

[34] Kamerstukken II 2024/25, 32 336 nr.154.

*Tenslotte vragen de leden van de fractie van de **PvdD** op welke wijze de regering gaat toezien op effectief en efficiënt gebruik van de subsidies voor alternatieven door het BPRC.*

We spreken met het BPRC af om in het jaarverslag jaarlijks te rapporteren over het onderzoek naar alternatieven. De commissie 'onderzoek niet-humane primaten' schrijft in haar rapport dat er veel winst te behalen is bij meer samenwerking met onder andere universitaire onderzoekers die gespecialiseerd zijn in NAM's, hetgeen zowel de kwantiteit als kwaliteit van het BPRC onderzoek naar proefdiervrije onderzoeksmodellen ten goede komt. Andersom kunnen de historische en nieuwe data van NHP-onderzoek, en de ervaring met bewezen en nieuwe methodes van het BPRC, van groot belang zijn voor onderzoekers die aan NAM's werken.

4. Koppelingen tussen defensie en onderwijs

*Ten slot verwijzen de leden van de **CDA**-fractie naar de inbreng van haar fractievoorzitter tijdens de behandeling van de Voorjaarsnota 2025, waarin hij heeft gevraagd naar de koppeling tussen defensie en onderwijs.[35] Zo zouden er koppelingen denkbaar zijn in het beroepsonderwijs, waar veiligheidscampussen en defensie-opleidingen in beeld komen. Of het inzetten van veteranen bij weerbaarheidsbevordering en burgerschapsonderwijs. De minister van Financiën heeft daar kennis van genomen. De leden van de CDA-fractie informeren op welke wijze vanuit het ministerie van Onderwijs Cultuur en Wetenschap enthousiast zal worden ingezet om de koppelkansen tussen defensie en beroepsonderwijs vorm te geven.*

Defensie en onderwijs werken op dit moment al op meerdere manieren met elkaar samen. Zo heeft defensie een convenant met 21 regionale opleidingscentra (ROC's) over bijvoorbeeld de inhoud en beschikbaarheid van opleidingen, opleidingscapaciteit en stageplaatsen. Ook is er verbinding tussen defensie en MDT en wordt er onderzocht wat de mogelijkheden voor samenwerking zijn tussen defensie en het programma Techkwadraat.

Het is aan een volgend kabinet om verder invulling te geven aan de inzet op defensie. Hierbij kan ook gekeken worden naar koppelkansen, waaronder voor onderwijs. Het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap is zich hier van bewust en zal in afstemming met het ministerie van Defensie kijken welke kansen zich voordoen en op welke manier zowel defensie als het onderwijs kunnen profiteren, aanvullend op de al bestaande samenwerkingen.

[35] Inbreng van het lid Bovens (CDA) tijdens het beleidsdebat ex artikel 51 RvOEK over de Voorjaarsnota 2025 (36 725), nog niet gepubliceerd.

Onderzoek met niet-humane primaten: vier beleidsscenario's voor Nederland

Rapport van de Commissie onderzoek niet-humane primaten

in opdracht van de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW)

Wiebe Bijker (voorzitter), Annemieke Geluk, Pim van Gool, Lotte Krabbenborg, Bert Leufkens, Franck Meijboom, Christine Mummery, Chantal Rovers, Femke de Vrij

Utrecht, 17 maart 2025

Samenvatting

De Tweede Kamer heeft in november 2022 de regering verzocht onderzoek te doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten (NHP's) te verlagen. De minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) heeft daarop in december 2023 deze commissie ingesteld. De commissie kreeg als taak onderzoek te doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven met NHP's verder te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

De commissie is niet gevraagd beleidsadvies te geven, maar om "een onderzoek naar wat kan en niet kan". Daarom heeft dit rapport twee delen. In het eerste deel beschrijft de commissie de resultaten van haar onderzoek naar mogelijkheden om het aantal NHP-proeven te verminderen en in het tweede deel geeft de commissie vier beleidsscenario's. Deze zijn het resultaat van verschillende wegingen van relevante argumenten. De commissie spreekt geen eigen voorkeur voor een van de beleidsscenario's uit. Dat betekent overigens niet dat de bevindingen kleurloos zijn. Op een aantal punten formuleert de commissie duidelijke conclusies die gelden voor alle beleidsscenario's.

De commissie baseert zich op twee soorten bronnen: literatuuronderzoek en interviews met diverse experts. Bij de interpretatie van de literatuur en de gesprekken met deskundigen speelt de eigen expertise van de commissieleden een belangrijke rol. De commissie heeft werkbezoeken gebracht aan de twee Nederlandse NHP-faciliteiten en heeft twee consultaties gehouden—de eerste met onderzoekers van 'New Approach Methodologies' (NAM's) en de tweede met vertegenwoordigers van maatschappelijke belangenorganisaties. Tot slot heeft de commissie door bio-informaticus dr. James Gallant een analyse van de internationale literatuur laten uitvoeren. Deze analyse richt zich op wetenschappelijke publicaties over onderzoeken op NHP's en geeft zicht op belangrijke karakteristieken van het internationale NHP-onderzoek.

Ethiek

De discussie over de noodzaak van onderzoek met behulp van dieren in het algemeen en NHP's in het bijzonder—evenals een discussie over afbouw van dier- en NHP-proeven—vraagt niet alleen om feitelijke wetenschappelijke onderbouwing. Het gaat ook over een morele afweging: wat vinden we waardevol, goed en belangrijk? Dat is het terrein van de ethiek. Elke positie in het debat over het gebruik van NHP's als proefdieren gaat samen met visies op en oordelen over:

- de waarde van dieren,
- de waarde van menselijke doelen,
- de weging van deze verschillende waarden ten opzichte van elkaar.

Bij de onderbouwing van keuzes over de toekomst van NHP-onderzoek is deze ethische context belangrijk.

Dieren zijn voor de mens waardevol. Dat is vaak ook de reden om dieren in te zetten voor onderzoek: ze kunnen een bron zijn van relevante informatie voor wetenschappelijke kennis en humane gezondheid. Maar dieren hebben ook een intrinsieke waarde. Dat betekent dat ze een waarde hebben die los staat van nut of gebruikswaarde. De toekenning van intrinsieke waarde wordt vaak gekoppeld aan het vermogen van dieren om te lijden.

NHP's nemen een bijzondere positie in—in de dierethiek, in de wetgeving en in de wetenschappelijke praktijk. En ook in het maatschappelijk debat: de bijzondere aandacht voor onderzoek op NHP's is begrijpelijk gezien de emotionele en symbolische waarde die veelal aan apen wordt gehecht. NHP's lijken cognitief en sociaal veel op mensen, ze hechten aan autonomie en hebben toekomstgerichte projecten—NHP's krijgen daardoor in het maatschappelijk debat vaak een andere status dan andere proefdieren.

Bij dierproeven is niet alleen de waarde en beschermwaardigheid van dieren ethisch relevant. Wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan met een bepaald doel dat als waardevol wordt gezien. Beide waarden—die van het dier en die van het resultaat van wetenschappelijk onderzoek—moeten in een schade-baten analyse tegen elkaar worden afgewogen.

De commissie bespreekt verschillende ethische afwegingkaders: het utilistisch ethisch kader, het deontologisch ethisch kader, en het relationele of zorg-ethische kader. De keuze voor een bepaald ethisch kader is geen louter wetenschappelijke zaak, maar moet ook steunen op politieke en maatschappelijke overwegingen. De schade-baten analyse die een centrale rol speelt in de Europese en Nederlandse wetgeving rondom dierproeven stoelt vooral op het utilistisch ethisch kader.

Naast de genoemde schade-baten weging, staan in de ethische toetsing van proefdieronderzoek de zogenaamde 3V's centraal:

- *Vervanging* van dierproeven door alternatieve methoden, zoals computermodellen, celkweek en andere *in vitro* technieken—alleen als alternatieve modellen niet mogelijk zijn, is proefdieronderzoek toegestaan;
- *Vermindering* van het aantal dieren dat nodig is voor onderzoek door het gebruik van geavanceerde statistische methoden en studieontwerpen—het aantal gebruikte proefdieren dient zoveel mogelijk beperkt te worden mits voldoende statistische power overgehouden wordt;
- *Verfijning* door verbetering van de leefomstandigheden van de dieren en van de opzet van experimenten zoals het minimaliseren van belastende handelingen.

Er zijn ook beperkingen aan de 3V benadering. Het toepassen van de 3V's gebeurt namelijk op een *casus*-per-*casus* basis en heeft daardoor slechts een beperkte impact op de structurele vermindering van proefdiergebruik in de wetenschap. Meer wordt verwacht van de streefbeeldbenadering in de transitie naar proefdiervrij onderzoek: een streefbeeld voor proefdiervrij onderzoek in een bepaald wetenschapsgebied biedt een toekomstvisie op hoe de leidende vragen voor fundamenteel en translationeel onderzoek kunnen worden beantwoord met zo weinig mogelijk dierproeven.

Wet- en regelgeving

In de Europese Unie worden dierproeven gereguleerd door de "Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes" (Dierproevenrichtlijn). Deze richtlijn stelt strenge eisen aan de ethische beoordeling en de rechtvaardiging van dierproeven, de zorg voor de dieren, en de bevordering van alternatieve methoden om het gebruik van dieren te verminderen. Het doel is om het welzijn van de dieren te waarborgen en tegelijkertijd de wetenschappelijke vooruitgang te bevorderen. Er zijn verscheidene artikelen in de richtlijn specifiek gericht op NHP's.

Nederland heeft sinds 2014 de Europese Dierproevenrichtlijn in de nationale wet- en regelgeving geïmplementeerd door middel van een herziening van de Wet op de dierproeven (Wod). De Dierproevenrichtlijn en de Wod hebben een "nee, tenzij" karakter: de Wod stipuleert dat in beginsel *geen* dierproef mag worden uitgevoerd, *tenzij:*

- er zwaarwegende redenen zijn dit onderzoek te doen, en
- er voor het onderzoek geen geschikte vervangende methoden bestaan, en
- het onderzoek wordt uitgevoerd door vergunde instellingen, en
- het onderzoek wordt uitgevoerd door bevoegd en bekwaam personeel.

Voor NHP's gelden nog aanvullende vereisten. Onderzoek op NHP's mag alleen plaatsvinden op essentiële biomedische gebieden ten bate van de mens, mits daarvoor geen alternatieve methoden beschikbaar zijn. De Wod stelt hiermee ruimere voorwaarden aan de toelaatbaarheid van NHP-onderzoek dan in de opdracht aan de commissie gebeurt, waarin sprake is van 'infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen' en 'levensbedreigende ziekten' als criteria om NHP-onderzoek toe te staan.

De commissie verkent, in lijn met haar opdracht, de mogelijkheden om de criteria 'infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen' en 'levensbedreigende ziekten' toe te passen, hoewel zij strikter zijn dan het criterium van de Wod. Het is zinvol deze striktere criteria voor de toelating van NHP's te onderzoeken, omdat deze geïmplementeerd zouden kunnen worden zonder in strijd te zijn met de Wod of de daarachterliggende EU Dierproevenrichtlijn—namelijk door voorwaarden te stellen aan de financiering van het Biomedical Primate Research Center (BPRC).

In Nederland zijn verschillende autoriteiten en adviesorganen om het dierproevenbeleid uit te voeren:

- NVWA (Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit) verleent als toezichthouder instellingsvergunningen voor dierproeven en controleert of instellingen volgens de regels werken.
- IvD's (Instanties voor dierenwelzijn) houden intern toezicht op de manier van uitvoeren van dierproeven en letten daarbij specifiek op dierenwelzijn en de navolging van de 3V's binnen de instelling.
- CCD (Centrale Commissie Dierproeven) is de overkoepelende autoriteit die verantwoordelijk is voor het verlenen van vergunningen voor dierproeven in Nederland.
- DEC's (Dierexperimentcommissies) zijn vaak, maar niet noodzakelijk, gelieerd aan onderzoeksinstellingen en geven advies aan de CCD over een vergunningaanvraag.
- NCad (Nationaal Comité advies dierproevenbeleid) geeft gevraagd en ongevraagd advies aan de minister van LVVN, de CCD en IvD's over de aanschaf, fok, huisvesting, verzorging en het gebruik van dieren in experimenten.

Nederlandse NHP-faciliteiten

In Nederland worden op dit moment binnen twee onderzoeksfaciliteiten NHP-experimenten uitgevoerd: in het BPRC in Rijswijk en bij het Nederlands Herseninstituut (NIN) in Amsterdam.

De huisvesting van NHP's in het BPRC voldoet aan de Europese standaarden. Daarenboven volgt het BPRC ook de verdergaande richtlijnen van het Britse 3R Centre. Een belangrijke randvoorwaarde bij de grootte van de fokkolonie van het BPRC is dat deze een minimale omvang dient te behouden. De huidige BPRC-kolonie is al relatief kleinschalig, met rond de 1.000 apen wonend in verschillende

groepen, maar groot genoeg om een *outbred* populatie in stand te houden, wat betekent dat er een genetisch voldoende diverse groep van apen beschikbaar is. Deze genetische diversiteit is essentieel om inteelt te voorkomen; inteelt zou de gezondheid van de dieren in gevaar brengen en de validiteit van het onderzoeksmodel ondermijnen.

De tweede onderzoeksfaciliteit waar NHP-experimenten plaatsvinden is het NIN. Het hersenonderzoek met NHP's in het NIN is gericht op het visuele systeem. Het NIN is onderdeel van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) en heeft een speciale primatenunit met 16-20 resusapen. Deze apen worden gebruikt voor fundamenteel onderzoek naar visuele waarneming, aandacht en bewustzijn. Al sinds 2009 wordt binnen de KNAW besproken of nog wel een eigen faciliteit voor NHP's moet worden gehandhaafd.

Toepassingen van NHP-onderzoek

NHP's spelen een belangrijke rol bij het ontwikkelen en reguleren van geneesmiddelen—niet in termen van aantallen, maar omdat ze op een aantal kritische momenten in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen vooralsnog onmisbaar worden geacht. Over deze onmisbaarheid is overigens geen algehele overeenstemming onder wetenschappelijke onderzoekers.

Vooral in preklinisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen zijn NHP-experimenten belangrijk. In Nederland worden dergelijke experimenten uitgevoerd door het BPRC, maar bedrijven in Nederland maken ook gebruik van NHP-faciliteiten in het buitenland. Ook bij het uitvoeren van het wettelijk verplichte regulatoire veiligheidsonderzoek naar geneesmiddelen en medische materialen spelen NHP's nog steeds een rol—dit soort onderzoek gebeurt niet in Nederland.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) stimuleert onderzoek naar nut en noodzaak van het gebruik van NHP's. Samen met academische onderzoekers, collega-registratieautoriteiten in Europa en de industrie worden vragen beantwoord over de translationele waarde van NHP's en welke mate van bewijslast echt bijdraagt aan een grotere veiligheid van geneesmiddelen. Ook wordt gereflecteerd op de vraag aan welke criteria NAM's zouden moeten voldoen om internationaal geaccepteerd te worden. Uit gesprekken met deskundigen concludeert de commissie dat er een steeds kritischere houding ten aanzien van NHP's is bij autoriteiten die klinisch onderzoek reguleren, zoals in Europa bij het Europees Medicijn Agentschap (EMA) en in Nederland bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

De commissie bepreekt de drie soorten toepassingen van NHP-onderzoek die in haar opdracht worden genoemd: infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, levensbedreigende ziekten, en overig wetenschappelijk onderzoek.

Kenmerken van een infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt, zijn:

- *Hoge besmettelijkheid*: De ziekte kan gemakkelijk van mens tot mens, van dier tot dier, van dier tot mens en andersom, worden overgedragen waardoor snelle verspreiding mogelijk is.
- *Potentieel voor ernstige gevolgen*: De ziekte kan leiden tot ernstige gezondheidscomplicaties, waaronder ziekenhuisopname, blijvende schade of overlijden.
- *Beperkte of geen immuniteit in de bevolking*: Mensen hebben weinig of geen immuniteit tegen de veroorzakende ziekteverwekker, wat kan bijdragen aan de snelle verspreiding van de infectie.

- *Maatschappelijke ontwrichting*: De ziekte kan leiden tot verstoring van normale maatschappelijke activiteiten, waaronder gezondheidszorgsystemen, economieën en het dagelijks leven. Dit hoeft geen natuurlijke oorzaak te hebben, maar de ontwrichting door een infectieziekte kan ook beoogd worden door een vijandige actor.

Bij wetenschappelijk onderzoek naar infectieziekten spelen NHP's volgens sommigen een cruciale rol, omdat het immuunsysteem van NHP's het best vergelijkbaar is met dat van de mens waardoor ze het meest geschikt worden geacht voor het testen van vaccins en medicatie. NHP-onderzoek wordt uitgevoerd in de preklinische fase van vaccinontwikkeling, waarbij de veiligheid en effectiviteit van kandidaatvaccins worden onderzocht voordat deze op mensen worden getest.

Onderdeel van de opdracht van de commissie is ook om te "kijken naar de strategische Europese autonomie en (vermindering van de) afhankelijkheid van andere landen daar waar het bijvoorbeeld gaat om vaccinontwikkeling." De vraag naar strategische autonomie speelt bij NHP-onderzoek vooral bij de bestrijding van pandemische infectieziekten en de ontwikkeling van vaccins. De belangrijke rol die Nederlandse onderzoekers hebben gespeeld bij de identificatie van het coronavirus en de vaccinontwikkeling deden zij weliswaar in grote internationale samenwerkingsverbanden, maar konden zij alleen doen op basis van hun eigen onderzoekservaring, met hun Nederlandse onderzoekfaciliteiten en kapitaliserend op hun internationale naam en faam. Op dit moment—volgens de virologen die de commissie gesproken heeft—zijn NHP's nog steeds noodzakelijk bij onderzoek naar nieuwe infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Een Nederlandse NHP-faciliteit draagt daarom bij aan strategische autonomie in het geval zich weer een nieuwe pandemie zou voordoen. Dit betekent niet dat het onmogelijk is om nu het NHP-onderzoek af te bouwen, maar de commissie benoemt de resulterende grotere afhankelijkheid van het buitenland wel als een risico; en bij weging van dat risico dienen ook de huidige grillige ontwikkelingen in geopolitieke relaties binnen Europa en met de VS, Rusland en China in beschouwing genomen te worden.

Het begrip 'levensbedreigende ziekte' wordt vooral gehanteerd in het politieke debat. In de wetenschappelijke en klinische praktijk kan het echter niet scherp worden afgebakend. Na een gedetailleerde analyse concludeert de commissie dat 'levensbedreigend' als karakterisering van ziekte onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd kan worden en dus niet kan worden gehanteerd als criterium voor de toelating van NHP-onderzoek. De commissie zal daarom in het vervolg van haar onderzoek spreken over 'levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten'. Dit impliceert dat bij toepassing van dit criterium een politieke keus gemaakt moet worden over waar de 'knip' wordt gemaakt tussen meer en minder ernstig, tussen ziektes waarvoor wel en waarvoor niet NHP-onderzoek wordt toegelaten.

Het overig wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten omvat vooral fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, maar overlapt deels met de vorige categorie van onderzoek naar levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. Te denken valt aan allerlei neurowetenschappelijk onderzoek, zoals naar de ziekte van Parkinson, en aan onderzoek naar kanker, gendefecten, hart- en vaatziekten en diabetes.

Uit de analyse van de internationale literatuur blijkt dat Nederland een belangrijke uitvoerder van NHP-onderzoek is. Nederland staat op de achtste positie als het gaat om grootste uitvoerders van NHP-onderzoek wereldwijd, gemeten naar aantallen publicaties. Nederland is een belangrijke

bijdrager aan NHP-onderzoek binnen de EU—bijvoorbeeld betrokken bij 64% van het gepubliceerde NHP-onderzoek in de EU in 2021.

Vertaalbaarheid van NHP-modellen

Er zijn verschillende bronnen die aangeven dat NHP-onderzoek nog steeds een belangrijk model is voor onderzoek naar zowel infectieziekten als levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten bij de mens. NHP-onderzoek wordt nog steeds veel toegepast waar de complexiteit van de menselijke biologie en ziekteprocessen moeilijk in andere modellen te reproduceren zijn en waar ethische en praktische overwegingen direct menselijk onderzoek beperken. Voor het testen van de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe medicijnen en behandelingen worden NHP's vaak noodzakelijk geacht om te voorspellen hoe mensen zullen reageren op die medicijnen of behandelingen. Tegenstanders van NHP-onderzoek richten een belangrijk deel van hun kritiek op deze argumentatie: zij betogen dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat de vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens tekortschiet.

Sommige gesprekspartners geven aan dat er behoefte is aan meer onderzoek naar de vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens. Wanneer zijn proeven op NHP's echt noodzakelijk om veilig en effectief gebruik bij mensen aan te tonen? Wanneer kunnen proeven op kleine dieren of alternatieven voor dierproeven volstaan? En geven deze alternatieven dan voldoende inzicht in de effecten op mensen? Anderen betogen dat er ziekten zijn waarvoor NHP's nog duidelijk het beste model zijn—bijvoorbeeld wanneer het systemische effecten op verschillende orgaansystemen betreft. Daarnaast is de vertaalbaarheid van zelfs de best beschikbare diermodellen (inclusief de mens) nooit perfect, wat leidt tot vragen over de noodzaak van diermodellen in het algemeen, maar ook over de vertaalbaarheid van andere modellen—belangrijke discussies die echter buiten de taakstelling van de commissie vallen.

NAM's

NAM's omvatten onderzoek met menselijk weefsel, stamcellen, celkweeksystemen, computermodellen en data-analyse. NAM's worden niet alleen ontwikkeld om dierproeven te vervangen, maar kunnen ook los daarvan bijdragen aan het begrip van humane ziektemechanismen en het effect van chemische stoffen op humane cellen en weefsels.

Belangrijke groepen NAM's zijn:

- *Organ-on-a-chip:* miniatuurmodellen van menselijke organen die bepaalde fysiologische processen kunnen modelleren;
- *Organoïden en celkweekmodellen*: 3D-celstructuren die menselijke weefsels modelleren;
- *Computermodellen en kunstmatige intelligentie*: geavanceerde simulaties van biologische processen en big-data analyses van grote bestanden.

Strikt genomen worden '*Controlled Human Infection Models*' (CHIM's) en *systematische literatuuranalyses* niet tot NAM's gerekend, maar omdat ze beide tot een belangrijke reductie in NHP-proeven kunnen leiden, worden ze wel door de commissie besproken.

Er zijn verschillende manieren waarop NAM's een alternatief voor proeven op NHP's zouden kunnen vormen. Een eerste voordeel van NAM's is dat zij inzicht kunnen geven in effecten en risico's van een behandeling waardoor met meer vertrouwen die behandeling direct op mensen kan worden toegepast zonder eerst experimenten met NHP's te doen. Ten tweede kunnen NAM's in sommige gevallen zelfs beter inzicht geven in de effecten en risico's van behandelingen dan experimenten met NHP's. Ten derde kunnen NAM's meer scherpte brengen in de keuze tussen verschillende dierproefmodellen als toch een dierproef noodzakelijk is. Als laatste kunnen NAM's, doordat zij vaak

enkelvoudige orgaanmodellen betreffen, preciezere informatie geven over de behandeling, waardoor de onderzoeker de onderzoeksvraag kan aanscherpen of de behandeling kan verbeteren voordat onderzoek op NHP's of mensen volgt. Hierdoor kan de belasting op NHP's lager zijn of kunnen er minder of geen NHP's nodig zijn.

Omdat een dierproef en een NAM nooit precies hetzelfde meten, kunnen dierproeven niet zomaar één op één door NAM's vervangen worden. De onderzoeksvraag moet hierbij leidend zijn, en vaak is een combinatie van NAM's het alternatief. Die onderzoeksvraag moet het beginpunt in het ontwikkel- en implementatietraject van NAM's zijn. Daarbij speelt de voorziene 'gebruikscontext' een essentiële rol.

De diversiteit in NAM's en het brede scala aan onderzoeksvragen en gebruikscontexten betekenen dat een directe vergelijking tussen de inzet van NAM's en NHP-experimenten moeilijk te maken is. Wel zien onderzoekers veelbelovende NAM's die binnen korte of langere termijn de NHP-experimenten voor een gedeelte kunnen vervangen (zie tabel 4 in het rapport). NHP-experimenten kennen, in vergelijking met veel NAM's, belangrijke beperkingen in hun kwalificatie voor mens-relevante gebruikscontexten. Op dit moment zijn NAM's echter nog niet in staat om alle onderzoeksvragen te beantwoorden waarvoor NHP-experimenten nodig worden geacht.

Ook bij regelgevende instanties is veel aandacht voor de vermindering en vervanging van dierproeven in het algemeen en NHP-experimenten in het bijzonder. Een extra aanleiding voor deze aandacht vormt het wereldwijde tekort aan NHP's tijdens de SARS-CoV-2-crisis. EMA en CBG stimuleren dat NAM-onderzoekers in een zo vroeg mogelijk stadium contact zoeken met de regelgevende instanties. Zo kan het hele traject van NAM-ontwikkeling en -implementatie beginnen met een heldere probleemstelling, 'fit for purpose' en 'context of use', en wordt de kans op acceptatie door EMA en CBG groter.

Vier beleidsscenario's

Dit rapport bestaat uit twee delen. In deel 1 rapporteert de commissie de resultaten van haar onderzoek naar wat wel en niet kan met betrekking tot de vermindering van NHP-proeven. In deel 2 presenteert de commissie vier beleidsscenario's. Op deze manier beantwoordt de commissie aan haar opdracht om onderzoek te doen naar wat kan en niet kan, zonder zelf een beleidsadvies te geven (zie tabel 5 voor een overzicht).

In deel 1 behandelt de commissie een aantal deelvragen: over de historische en maatschappelijke achtergrond van NHP-experimenten, de mogelijke ethisch-filosofische kaders, de relevante nationale en internationale wet- en regelgeving, de Nederlandse NHP-faciliteiten, de aantallen NHP-experimenten in Nederland, en veel aspecten van internationaal NHP-onderzoek.

Over het antwoord op een aantal andere belangrijke deelvragen blijkt echter geen wetenschappelijke consensus te bestaan. Dit betreft met name: de vertaalbaarheid van NHP-experimenten, het belang van NHP-experimenten voor verschillende wetenschapsgebieden, de vooruitzichten in de ontwikkeling van NAM's, en de vraag welk ethisch kader het meest adequaat is. De commissie geeft in die gevallen een zo compleet mogelijk beeld van de verschillende en vaak tegengestelde antwoorden op dergelijke deelvragen.

Op deelonderwerpen waarover geen wetenschappelijke consensus bestaat, kan de commissie geen eenduidig advies geven. Op die deelonderwerpen zijn dus politieke en beleidsmatige keuzes noodzakelijk, waarbij wel de wetenschappelijke analyse wordt meegewogen maar waarbij deze analyse geen doorslaggevende grondslag biedt voor de keuze. Daarom werkt de commissie in deel 2 van het rapport vier beleidsscenario's uit voor mogelijke toekomstige ontwikkelingen in het gebruik van NHP's. Indachtig de opdracht om *geen* beleidsadvies te geven, presenteert de commissie deze beleidsscenario's zo evenwichtig en neutraal mogelijk—zij heeft geen eigen voorkeur.

De beleidsscenario's hebben ook veel gemeenschappelijk. De commissie formuleert daarom een aantal conclusies die voor alle beleidsscenario's gelden. Deze gaan over:

- De rol van DEC's en CCD en hun reflectie op de schade-baten analyse
- Het belang van NAM-onderzoek
- De proactieve rol van regelgevende instanties zoals EMA en CBG
- Het belang van de streefbeeldbenadering: voor NHP-onderzoek zijn vooral de streefbeelden hersenonderzoek, immunologie en infectieziekteonderzoek van belang
- Het belang van Europese coördinatie en samenwerking in NAM- en NHP-onderzoek
- Het belang van systematische literatuuranalyses
- Transparantie in de overheidscommunicatie over gemaakte beleidskeuzes
- De noodzaak alle NHP-onderzoek volgens de ARRIVE-richtlijnen te publiceren

Beleidsscenario 1: Afbouw NHP-onderzoek in Nederland

In beleidsscenario 1 besluit de Nederlandse overheid te stoppen met het financieren van het BPRC. De bestaande onderzoeken op NHP's worden afgebouwd en daarna stopt publieke financiering van het BPRC als onderzoeksfaciliteit en van NHP-onderzoek. Voldoende financiering blijft nog wel nodig om het BPRC in staat te stellen de apen tijdens hun 'pensionering' goed te huisvesten—totdat de laatste aap overleden is.

Een belangrijke overweging bij dit besluit is dat sommigen van oordeel zijn dat onderzoek met NAM's en onderzoek direct op de mens voldoende perspectief bieden op hoge wetenschappelijk kwaliteit zonder NHP's, omdat de NHP-modellen minder goed vertaalbaar zijn naar de mens dan vaak wordt aangenomen. Daarmee is overigens niet iedereen het eens. Veel onderzoekers, waaronder ook NAM-onderzoekers, zien het NHP-model nog steeds als een noodzakelijk element in onderzoek naar infectieziekten en levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. In hun ogen is dus een implicatie van dit beleidsscenario dat onderzoek naar infectieziekten en levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten in Nederland juist aan kwaliteit inboet.

Dit scenario kan binnen twee verschillende ethische kaders verdedigd worden. Ten eerste een deontologisch kader waarbij mensen als gelijkwaardig aan NHP's worden gesteld en dus het gebruik van NHP's ten behoeve van mensen niet acceptabel is. Maar ook binnen een utilistisch ethisch kader is dit beleidsscenario verdedigbaar indien de baten van het NHP-onderzoek niet opwegen tegen de schade bij de NHP's.

In dit beleidsscenario is het overigens nog steeds mogelijk dat organisaties (bedrijven, universiteiten en zelfs het BPRC zonder overheidsfinanciering) in Nederland NHP-onderzoek uitvoeren, mits goedgekeurd door de CCD.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat het onderzoek in Nederland met NHP's wordt afgebouwd. (Voorbehoud: deze afbouw geldt primair voor het NHP-onderzoek in het BPRC, want programma's in andere instituten zoals het NIN en farmaceutische bedrijven kunnen niet direct door de Nederlandse

overheid worden aangestuurd.) Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario moet accepteren is dat het helemaal afhankelijk wordt van het buitenland voor onderzoek met NHP's. Nederland komt daardoor in de ethisch lastige positie dat het niet zelf NHP-onderzoek doet maar nog wel gebruik maakt van medische innovaties, zoals bijvoorbeeld vaccins en geneesmiddelen, die met NHP's in het buitenland ontwikkeld zijn. Een tweede *verlies* is de grotere afhankelijkheid van buitenlands NHP-onderzoek waardoor Nederland minder goed kan reageren op een nieuwe pandemie. Een eerste *risico* is dat Nederland niet meer zelf de kwaliteit van NHP-faciliteiten kan monitoren. Een tweede *risico* is dat goede onderzoekslijnen die NHP's gebruiken in het buitenland worden voortgezet, waarmee Nederland kennis en ervaring verliest.

Beleidsscenario 2: Vermindering NHP-onderzoek in Nederland

In beleidsscenario 2 besluit Nederland minder NHP-onderzoek via het BPRC te financieren, maar niet volledig af te bouwen. De overweging hierbij is dat voor onderzoek naar infectieziekten en sommige levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten het gebruik van NHP's nog steeds noodzakelijk is.

Deze beleidskeuze steunt op de overtuiging dat NAM's nog niet voldoende beschikbaar zijn en dat NHP-modellen voldoende vertaalbaar zijn naar de mens en daarom een belangrijk element zijn in het onderzoek ten behoeve van de bestrijding van infectieziekten die een bedreiging voor de volksgezondheid vormen en ten behoeve van onderzoek naar sommige levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. Niet iedereen deelt overigens deze overtuiging: er is ook NHP-onderzoek, betogen deze critici, waarbij die vertaalbaarheid onvoldoende duidelijk is.

Ethisch stoelt dit beleidsscenario op de opvatting dat de mens moreel hoger staat dan het dier en dat dieren mogen worden gebruikt ten behoeve van mensen als er zwaarwegende belangen voor de mens op het spel staan.

Dit beleidsscenario kan via twee verschillende sub-scenario's gerealiseerd worden door de manier waarop voorwaarden worden gesteld aan de overheidsfinanciering van het BPRC. De sub-scenario's verschillen in de manier waarop de vermindering tot stand komt. In sub-scenario **2a** wordt alleen onderzoek toegestaan naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. In sub-scenario **2b** wordt bovendien onderzoek toegestaan naar een select aantal nader te specificeren levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. Dit betekent dat een beleidskeuze moet worden gemaakt over waar de 'knip' tussen wel en niet toegestane NHP-experimenten komt te liggen.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De eerste *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat het onderzoek in Nederland met NHP's substantieel wordt verminderd (met hetzelfde voorbehoud over NIN en industrie als bij het eerste beleidsscenario). Een tweede *opbrengst* is dat Nederland een eigen faciliteit en capaciteit behoudt om bij te dragen aan vaccinontwikkeling en zo zijn pandemische weerbaarheid op peil houdt. Het BPRC behoudt een kolonie NHP's en blijft onderzoek doen naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen om de faciliteiten en vaardigheden voor die pandemische vaccinontwikkeling op peil te houden. Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario accepteert is dat sommige andere NHP-onderzoekslijnen worden afgebouwd, afhankelijk van de keuzes tussen en binnen de sub-scenario's. Nederland komt daardoor in de ethisch lastige positie dat het bepaald NHP-onderzoek niet zelf doet maar nog wel gebruik maakt van medische innovaties, zoals bijvoorbeeld vaccins en geneesmiddelen, die met NHP's in het buitenland ontwikkeld zijn. Verder betekent dit een *risico* dat goede onderzoekers naar het buitenland vertrekken, waarmee Nederland kennis en ervaring verliest. Een tweede *risico* van minder NHP's is dat bepaalde onderzoeken niet meer uitgevoerd kunnen worden onder andere vanwege de beperkte beschikbaarheid van NHP's of een te lage statistische power.

Beleidsscenario 3: Behoud van NHP-onderzoek in Nederland

In beleidsscenario 3 besluit Nederland het huidige onderzoek met NHP's te behouden. De belangrijkste overweging is dat zo maatschappelijke schade wordt voorkomen door onderzoek te blijven doen naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, naar behandelingen tegen levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten en mogelijk naar hersenaandoeningen (mede afhankelijk van KNAW-beleid).

Nog steeds wordt in dit beleidsscenario ook nadruk gelegd op de wettelijk vereiste 3V-benadering: vervanging, vermindering en verfijning van NHP-experimenten. De focus ligt hierbij op het nog verder verbeteren van dierenwelzijn en het uitvoeren van systematische literatuuranalyses voor een betere wetenschappelijke verantwoording van het gebruik van NHP's.

NHP-onderzoek wordt nog steeds essentieel geacht voor bepaalde wetenschappelijke vraagstukken, vooral op het gebied van infectieziekten, immunologie en neurowetenschappen. Het is in principe wel mogelijk dat de criteria in de schade-batenanalyse door DEC's en CCD worden aangepast.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat het huidige onderzoek naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en naar levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten kan doorgaan. Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario accepteert is dat er geen vermindering van NHP-onderzoek plaatsvindt. Daarmee heeft dit beleidsscenario het *risico* dat onvoldoende wordt rekening gehouden met maatschappelijke onvrede over het voortbestaan van NHP-onderzoek.

Beleidsscenario 4: Mogelijke toename NHP-onderzoek in Nederland

In beleidsscenario 4 wordt een toename van NHP's en NHP-experimenten in Nederland eventueel toegelaten indien NAM's onvoldoende de gestelde onderzoeksvragen kunnen beantwoorden. Een belangrijke overweging is dat het gebruik van NHP's een grote rol kan spelen in de bestrijding van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, bij de behandeling van levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten en bij fundamenteel onderzoek. Kritiek op de vertaalbaarheid van NHP-experimenten wordt onderkend, maar met meer systematische literatuuranalyses wordt getracht te voorkomen dat experimenten worden gedaan die, gezien de resultaten van eerder onderzoek, weinig kans op slagen hebben of overbodig zijn. Het is in dit beleidsscenario overigens ook mogelijk dat het aantal NHP-experimenten *niet* toeneemt indien voldoende NAM's beschikbaar komen of indien op Europees niveau voor vestiging van een centrale faciliteit in een ander land wordt gekozen.

Essentieel in dit scenario is dat Nederland in Europa pleit voor het centreren van alle NHP's in één primatencentrum. Het BPRC zou hiervoor een kandidaat zijn omdat het op dit moment al een vooraanstaande en hoogkwalitatieve rol speelt op het gebied van NHP-fok, -huisvesting en -onderzoek. Dit zou dan leiden tot toename van het aantal gehuisveste NHP's in Nederland, maar zou een vermindering van het totale NHP-gebruik in Europa tot gevolg moeten hebben. Nederland neemt aldus de ethische last van het houden van NHP's voor andere landen in Europa op zich. Een scenario waarbij alle NHP's in Europa gecentraliseerd zouden worden, vergelijkbaar met strategieën zoals deze succesvol zijn gebleken in onderzoekscentra op het gebied van de ruimtevaart en de elementaire-deeltjes fysica, impliceert ook dat een dergelijk centrum in een ander land dan Nederland gevestigd zou kunnen worden, waarmee de verschillende overwegingen op nationaal, Nederlands niveau anders worden.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat naast het huidige onderzoek naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en naar levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten nog ander

NHP-onderzoek mogelijk wordt. Een daarvoor benodigde toename van het aantal NHP-experimenten is in dit beleidsscenario toegelaten, maar niet noodzakelijk—het is immers ook mogelijk dat met in de nabije toekomst ontwikkelde NAM's de onderzoeksvragen ook kunnen worden beantwoord. Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario accepteert is dat op Nederlandse bodem geen vermindering van NHP-onderzoek plaatsvindt, terwijl daar ethisch goede redenen voor kunnen zijn. Daarmee heeft dit beleidsscenario het *risico* dat onvoldoende wordt rekening gehouden met maatschappelijke onvrede over het bestaan van NHP-onderzoek.

Summary

In November 2022, the Dutch House of Representatives requested that the government investigate if the number of experiments conducted on non-human primates (NHPs) could be reduced. In response, the Minister of Education, Culture and Science (OCW) established this committee in December 2023. The committee was tasked with examining the possibility to further reduce the number of experiments involving NHPs without compromising research that is strictly necessary for combating life-threatening diseases and outbreaks of infectious diseases affecting public health.

The committee was not asked to provide policy advice but to conduct "an examination of what is possible and what is not." Therefore, this report consists of two parts. In the first part, the committee presents the results of its investigation into ways to reduce NHP experiments. The second part outlines four policy scenarios, which result from different weightings of relevant arguments. The committee does not express a preference for any of the policy scenarios. However, on certain issues, the committee does formulate clear conclusions that apply to all policy scenarios.

The committee's findings are based on two primary sources of information: literature review and interviews with experts. The committee's own expertise played a crucial role in interpreting the literature and expert discussions. The committee made working visits to the two Dutch NHP research facilities and held two consultations—one with researchers specializing in New Approach Methodologies (NAMs) and another with representatives of societal interest groups. Finally, bioinformatician Dr. James Gallant was commissioned to analyse international literature on NHP research, providing insights into key characteristics of global NHP research.

Ethics

The discussion on the necessity of animal research in general—and NHP research in particular—as well as discussions on the reduction of such experiments, extends beyond scientific facts. It also involves a moral dimension: what do we consider valuable, good, and important? This falls within the domain of ethics. Any position in the debate on using NHPs as test subjects is informed by perspectives on and judgments about:

- the intrinsic value of animals,
- the value of human objectives,
- the weighting of these different values in relation to each other.

This ethical context is crucial when making decisions about the future of NHP research.

Animals have value for humans, which is often the reason they are used in research: they can provide crucial information for scientific knowledge and human health. However, animals also have intrinsic value, meaning their worth exists independently of their utility or function. The attribution of intrinsic value is often linked to an animal's ability to suffer.

NHPs occupy a special position—ethically, legally, and scientifically. They also hold a distinct place in societal debate due to their emotional and symbolic significance. NHPs exhibit cognitive and social traits like humans, value autonomy, and engage in future-oriented behaviour. Consequently, they are often accorded a different status in public discourse compared to other experimental animals.

In the context of animal experiments, both the intrinsic value of animals and the purpose of scientific research must be weighed in a harm-benefit analysis. The committee's report discusses various

ethical frameworks for evaluating these trade-offs, including the utilitarian ethical framework, the deontological ethical framework, and the relational or care ethics framework. The choice of a particular ethical framework is not purely scientific; political and societal factors must be considered too. The harm-benefit analysis, which is central to European and Dutch regulations on animal experiments, is primarily grounded in a utilitarian ethical framework.

In addition to the harm-benefit analysis, ethical evaluation of animal experiments in the Netherlands is guided by the Three Rs (3Rs):

- *Replacement* of animal experiments with alternative methods such as computational models, cell cultures, and other in vitro techniques. Animal experiments are permitted only when no reasonable alternatives exist.
- *Reduction* in the number of animals used in experiments through advanced statistical methods and study designs, ensuring that the number of test animals is minimized while maintaining sufficient statistical power.
- *Refinement* of experimental procedures to improve the welfare of animals and minimize distress through better living conditions and optimized experimental design.

However, the 3R approach has limitations. It is applied on a case-by-case basis and therefore has limited impact on the structural reduction of animal experiments in science. Greater progress is expected from a vision-based approach in the transition to animal-free research. Such an approach sets long-term objectives for animal-free research within a specific scientific domain, providing a roadmap for answering key research questions with minimal animal experimentation—this is referred to as the 'roadmap approach to animal-free research', or 'roadmap approach' for short.

Legislation and Regulation

Animal experiments in the European Union are regulated by Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes (Animal Experimentation Directive). This directive sets strict requirements for the ethical review and justification of animal experiments, animal care, and the promotion of alternative methods to reduce the use of animals in experiments. The aim is to ensure animal welfare while enabling scientific progress. Several articles within the directive specifically address NHPs.

The Netherlands implemented the European Animal Experimentation Directive in 2014 by revising the Dutch Animal Experiments Act (Wod). The directive and the Wod follow a 'no, unless' principle: this means animal experiments are not allowed unless:

- there are compelling reasons to conduct the experiment,
- no suitable alternative methods exist,
- the examination is conducted by licensed institutions,
- the examination is performed by qualified personnel.

Additional requirements apply to NHP research. Experiments on NHPs may only be conducted in essential biomedical fields that benefit humans and only if no alternative methods are available. The Wod sets broader conditions for NHP research than the commission's mandate, which is limited to 'infectious diseases that threaten public health' and 'life-threatening diseases' as criteria for allowing NHP experiments.

The committee explores, in line with its mandate, the possibilities of applying the criteria of 'infectious diseases that threaten public health' and 'life-threatening diseases,' even though these are stricter than the criterion of the Wod. Examining these stricter criteria for the admission of NHPs is

meaningful, as they could be implemented without violating the Wod or the underlying EU Directive on Animal Experiments—by imposing conditions on the funding of the Biomedical Primate Research Center (BPRC).

In the Netherlands, several authorities and advisory bodies are responsible for implementing animal experimentation policy:

- NVWA (Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority) acts as the regulatory body, granting institutional licences for animal experiments and ensuring compliance with regulations.
- IvDs (Animal Welfare Authorities) oversee the internal execution of animal experiments within institutions, with a specific focus on animal welfare and adherence to the 3Rs.
- CCD (Central Committee on Animal Experiments) is the overarching authority responsible for licensing animal experiments in the Netherlands.
- DECs (Animal Experimentation Committees) are often, but not necessarily, affiliated with research institutions and advise the CCD on licence applications.
- NCad (Netherlands National Committee for protection of animals used for scientific purposes) offers solicited and unsolicited advice to the Minister of Agriculture, Fisheries, Food Security and Nature (LVVN), the CCD, and IvDs regarding the acquisition, breeding, housing, care, and use of animals in experiments.

Dutch NHP Facilities

Currently, NHP experiments are conducted at two research facilities in the Netherlands: the BPRC in Rijswijk and the Netherlands Institute for Neuroscience (NIN) in Amsterdam.

The housing of NHPs at the BPRC meets European standards. Additionally, the BPRC adheres to the more advanced guidelines of the UK 3R Centre. A key requirement for the breeding colony at the BPRC is that it must maintain a minimum size. The current BPRC colony is already relatively small, with approximately 1,000 monkeys living in different groups. However, it remains large enough to sustain an outbred population, ensuring sufficient genetic diversity among the NHPs. This genetic diversity is crucial for preventing inbreeding, which could threaten animal health and undermine the validity of the research model.

The second research facility conducting NHP experiments is the NIN. Brain research with NHPs at the NIN focuses on the visual system. The NIN is part of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW) and has a dedicated primate unit with 16–20 rhesus macaques. These NHPs are used for fundamental research on visual perception, attention, and consciousness. Since 2009, the KNAW has been discussing whether it should continue to maintain its own NHP facility.

Applications of NHP Research

NHPs play an important role in drug development and regulation—not in terms of numbers, but because they are still considered indispensable at certain critical stages of the drug development process. However, there is no general agreement among scientific researchers regarding this indispensability.

NHP experiments are particularly important in preclinical research on the efficacy and safety of drugs. In the Netherlands, such experiments are conducted at the BPRC, though Dutch companies also make use of NHP facilities abroad. Additionally, NHPs still play a role in legally required regulatory safety testing of drugs and medical materials—although this type of research is not conducted in the Netherlands.

The Medicines Evaluation Board (CBG) encourages research into the necessity and justification of NHP use. In collaboration with academic researchers, regulatory authorities in Europe, and industry, questions are being addressed regarding the translational value of NHPs and the level of evidence required to enhance drug safety. There is also ongoing reflection on the criteria that NAMs must meet to gain international acceptance. Based on discussions with experts, the committee concludes that regulatory authorities overseeing clinical research, such as the European Medicines Agency (EMA) in Europe and the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO) in the Netherlands, are adopting an increasingly critical stance on the use of NHPs.

The committee discusses the three types of NHP research applications mentioned in its mandate: infectious diseases that threaten public health, life-threatening diseases, and other scientific research.

Key characteristics of an infectious disease that threatens public health include:

- *High transmissibility*: The disease can be easily transmitted between humans, between animals, and between animals and humans, enabling rapid spread.
- *Potential for severe consequences*: The disease can cause serious health complications, including hospitalisation, long-term damage to the body, or death.
- *Limited or no immunity in the population*: People have little or no immunity against the pathogen, which can contribute to the rapid spread of infection.
- *Societal disruption*: The disease can disrupt normal societal functions, including healthcare systems, economies, and daily life. This disruption does not necessarily have a natural cause; an infectious disease could also be intentionally used by a hostile actor to cause such effects.

Some argue that NHPs play a crucial role in infectious disease research because of all animals, their immune system is most similar to that of humans, making them the most suitable model for vaccine and drug testing. NHP research is conducted during the preclinical phase of vaccine development, where candidate vaccines are often tested for safety and efficacy before proceeding to human trials.

Part of the committee's mandate is to “examine strategic European autonomy and the (reduction of) dependence on other countries, for example in the context of vaccine development.” The issue of strategic autonomy in NHP research is particularly relevant for pandemic infectious disease control and vaccine development. While Dutch researchers played a key role in identifying the coronavirus and developing vaccines, they did so within large international collaborations. However, their contributions were only possible due to their own research experience, Dutch research facilities, and the researchers’ strong international reputation. According to virologists consulted by the committee, NHPs remain crucial for research on emerging infectious diseases that threaten public health. A Dutch NHP facility thus contributes to strategic autonomy in the event of a future pandemic. This does not mean that phasing out NHP research is impossible, but the committee identifies increased dependence on foreign facilities as a risk. When assessing this risk, policymakers must also consider the current erratic developments in geopolitical relations, particularly developments in Europe's relations with the United States and China.

The term ‘life-threatening disease’ is primarily used in political discourse. However, in scientific and clinical practice, it lacks a precise definition. After a detailed analysis, the committee concludes that ‘life-threatening’ as a disease classification cannot be scientifically substantiated sufficiently to serve as a criterion for permitting NHP research. Consequently, the committee refer to ‘life-threatening and other serious diseases’ in the remainder of its study. This implies that applying this criterion will

require a political decision regarding where to draw the line between more and less severe diseases—and which diseases thus justify the use of NHP research.

Other scientific research involving NHPs primarily consists of fundamental research, though it partially overlaps with the previous category of research into life-threatening and other serious diseases. Examples include various neuroscientific studies, such as research on Parkinson's disease, as well as studies on cancer, genetic disorders, cardiovascular diseases, and diabetes.

An analysis of international literature indicates that the Netherlands is a significant contributor to NHP research. The country ranks eighth globally in terms of the number of published studies involving NHPs. Within the EU, the Netherlands is a key player—contributing to 63% of all published NHP research in the EU in 2021.

Translatability of NHP Models

Several sources indicate that NHP research remains a significant research model for studying both infectious diseases and life-threatening or otherwise serious human diseases. NHP research is still widely applied where the complexity of human biology and disease processes are difficult to replicate in other models, and where ethical and practical considerations directly limit human studies. In testing the safety and efficacy of new drugs and treatments, NHPs are often considered necessary to predict how humans will respond to these drugs or treatments. Opponents of NHP research focus much of their critique on this argument, reasoning that there is increasing evidence that the translatability of NHP models to humans falls short.

Some experts consulted by the committee suggest that further research is needed into the translatability of NHP models to humans. When are NHP experiments necessary to safely demonstrate the effect on humans? When do experiments on small animals or alternatives to animal experiments suffice? And do these alternatives provide sufficient insight into the effects on humans? Others argue that there are diseases for which NHPs still represent the best model—particularly when systemic effects across various organ systems are involved. Moreover, the translatability of even the best available animal models (including human models) is never perfect, which leads to questions about the necessity of animal models in general, as well as the translatability of other models—important discussions that fall outside the scope of the committee's mandate.

NAMs

NAMs include research using human tissues, stem cells, cell culture systems, computational models, and data analyses. NAMs are not only developed to replace animal experiments, but they also contribute independently to understanding human disease mechanisms and the effects of chemicals on human cells and tissues.

Key groups of NAMs include:

- *Organ-on-a-chip*: miniature models of human organs that can simulate certain physiological processes;
- *Organoids and cell culture models*: 3D cell structures or 2D cell cultures that model human tissues;
- *Computational models and artificial intelligence*: advanced simulations of biological processes and big-data analyses of large datasets.

Strictly speaking, Controlled Human Infection Models (CHIMs) and systematic literature reviews are not considered NAMs, but since both can significantly reduce NHP testing, they are nonetheless discussed by the committee in the chapter on NAMs.

There are various ways in which NAMs could serve as an alternative to NHP experiments. One advantage of NAMs is that they can provide insights into the effects and risks of a treatment, allowing more confident application of that treatment directly to humans without first conducting experiments on NHPs. Second, NAMs can, in some cases, offer better insights into the effects and risks of treatments than experiments with NHPs. Third, NAMs can help refine the choice between different animal models when an animal experiment is still necessary. Lastly, because NAMs often involve single-organ models, they can provide more precise information about the treatment, allowing the researcher to refine the research question or improve the treatment before proceeding with experiments on NHPs or humans. This can lower the burden on NHPs or reduce the number of NHPs needed—or eliminate the need for NHPs entirely.

Since an animal experiment and a NAM never measure the same variables, animal experiments cannot simply be replaced on a one-to-one basis by NAMs. The research question must guide this process, and often a combination of NAMs serves as the alternative. This research question should be the starting point in the development and implementation process of NAMs, with the anticipated 'context of use' playing a critical role.

The diversity of NAMs and the broad range of research questions and contexts of use make it difficult to directly compare the use of NAMs with NHP experiments. However, researchers observe promising NAMs that, in the short or long term, could partially replace NHP experiments (see Table 4 in the report). NHP experiments, in comparison to many NAMs, have significant limitations in their qualification for human-relevant contexts of use. Currently, however, NAMs are not yet capable of answering all research questions for which NHP experiments are considered necessary.

Regulatory authorities also focus heavily on the reduction and replacement of animal experiments in general, and NHP experiments in particular. An additional reason for this is the global shortage of NHPs during the SARS-CoV-2 crisis. EMA and CBG encourage NAM researchers to establish contact with regulatory authorities at the earliest possible stage, so that the entire NAM development and implementation process begins with a clear problem statement, ‘fit for purpose,’ and ‘context of use,’ thereby increasing the likelihood of acceptance by EMA and CBG.

Four Policy Scenarios

The report is in two parts. In Part 1, the committee reports the results of its investigation into what is possible and what is not regarding the reduction of NHP experiments. In Part 2, the committee presents four policy scenarios. In this way, the committee fulfils its mandate to investigate what is possible and what is not, without providing a policy recommendation (see Table 5 for an overview).

In Part 1, the committee addresses several sub-questions. These concern in particular: the historical and societal background of NHP experiments, possible ethical-philosophical frameworks, relevant national and international laws and regulations, Dutch NHP facilities, the number of NHP experiments in the Netherlands, and various aspects of international NHP research.

However, on the answer to some other key sub-questions, there is no scientific consensus. This concerns particularly: the translatability of NHP experiments, the importance of NHP experiments for various fields of science, the prospects in the development of NAMs, and the question of which

ethical framework is most adequate. In these cases, the committee presents the most complete possible picture of the different and often contradictory answers to such sub-questions.

On topics where there is no scientific consensus, the committee cannot describe the situation in an unequivocal way. For these topics, political and policy choices are necessary, taking the scientific analysis into account, but with the understanding that this analysis does not offer a decisive basis for the choice. Therefore, the committee develops four policy scenarios in Part 2 of the report for possible future developments regarding the use of NHPs. Adhering to the mandate of not providing policy advice, the committee presents these policy scenarios in the most balanced and neutral manner possible—it has no preference of its own.

The policy scenarios also have much in common. The committee therefore formulates several conclusions that apply to all policy scenarios. These relate to:

- The role of DEC's and CCD and their reflection on the harm-benefit analysis
- The importance of NAM research
- The proactive role of regulatory authorities such as EMA and CBG
- The importance of the roadmap approach: for NHP research, the roadmaps of brain research, immunology, and infectious disease research are particularly relevant
- The importance of European coordination and collaboration in NAM and NHP research
- The importance of systematic literature reviews
- Transparency in government communication regarding policy choices made
- The necessity for all NHP research to be published according to the ARRIVE guidelines

Policy Scenario 1: Phasing Out NHP Research in the Netherlands

In policy scenario 1, the Dutch government decides to stop funding the BPRC. Existing research on NHPs will be phased out, and public funding for the BPRC as a research facility and for NHP research will cease. Sufficient funding will still be necessary to ensure the proper housing of the NHPs during their 'retirement' until the last passes away.

An important consideration in this decision is that some believe that research with NAMs and direct human research offer sufficient prospects for high scientific quality without NHPs, as NHP models are less translatable to humans than often assumed. However, not everyone agrees with this. Many researchers, including NAM researchers, still see the NHP model as a necessary element in research on infectious diseases and life-threatening and otherwise severe diseases. In their view, an implication of this policy scenario is that research on infectious diseases and life-threatening and otherwise severe diseases in the Netherlands would lose quality.

This scenario can be defended within two different ethical frameworks. The first is a deontological framework, where humans are considered equal to NHPs and thus the use of NHPs for the benefit of humans is not acceptable. But it can also be defended within a utilitarian ethical framework if the benefits of NHP experiments do not outweigh the harm to the NHPs.

In this policy scenario, it is still possible for organizations (companies, universities, and even the BPRC without government funding) in the Netherlands to conduct NHP research, provided it is approved by the CCD.

Summary of Benefits, Losses, and Risks

The *benefit* of this policy scenario is that NHP research in the Netherlands will be phased out. (Caveat: this phase-out primarily applies to NHP research at the BPRC, as programs at other institutes such as the NIN and pharmaceutical companies cannot be directly controlled by the Dutch government.) The *loss* that the Netherlands must accept in this policy scenario is that it becomes completely dependent on foreign NHP research. As a result, the Netherlands will be in the ethically difficult position of not

conducting its own NHP research but still benefiting from medical innovations, such as vaccines and medicines, that were developed using NHPs abroad. A second *loss* is the increased dependency on foreign NHP research, making it more difficult for the Netherlands to respond to a new pandemic. The first *risk* is that the Netherlands will no longer be able to monitor the quality of NHP facilities. A second *risk* is that good research lines using NHPs abroad will continue, causing the Netherlands to lose knowledge and experience.

Policy Scenario 2: Reduction of NHP Research in the Netherlands

In policy scenario 2, the Netherlands decides to reduce NHP research but not completely phase it out. The consideration here is that for research on infectious diseases and some life-threatening and otherwise severe diseases, the use of NHPs is still necessary.

This policy choice is based on the belief that NAMs are not yet sufficiently available or qualified and that NHP models are sufficiently translatable to humans, making them an important element in research aimed at combating infectious diseases that threaten public health and for research on some life-threatening and otherwise severe diseases. Not everyone shares this belief, however: some argue that the translatability of some NHP research is insufficiently clear.

Ethically, this policy scenario rests on the view that humans are morally superior to animals and that animals may be used for the benefit of humans when significant human interests are at stake.

This policy scenario can be realised via two different sub-scenarios, depending on the conditions attached to the government funding of the BPRC. The sub-scenarios differ in how the reduction is implemented. In sub-scenario 2a, research is only allowed on infectious diseases that threaten public health. In sub-scenario 2b, research is also allowed on a select number of specified life-threatening and otherwise severe diseases. This means that a policy choice must be made about where the 'cut-off' point lies between severe and not-so-severe diseases and thus between permitted and non-permitted NHP experiments.

Summary of Benefits, Losses, and Risks

The first *benefit* of this policy scenario is that NHP research in the Netherlands is substantially reduced (with the same caveat regarding the NIN and industry as in the first policy scenario). The second benefit is that the Netherlands maintains its own facility and capacity to contribute to vaccine development, thereby preserving its pandemic resilience. The BPRC retains a colony of NHPs and continues research on infectious diseases that threaten public health to maintain its facilities and expertise for pandemic vaccine development. The *loss* that the Netherlands accepts in this policy scenario is that some other NHP research lines will be phased out, depending on the choices within the sub-scenarios. The Netherlands will thus find itself in the ethically challenging position of not conducting certain NHP research itself but still benefiting from medical innovations, such as vaccines and medicines, that were developed using NHPs abroad. Furthermore, this creates a *risk* that good researchers may leave for other countries, leading to a loss of knowledge and experience. A second *risk* of fewer NHPs is that certain studies may no longer be feasible, either due to the limited availability of NHPs or insufficient statistical power.

Policy Scenario 3: Maintaining NHP Research in the Netherlands

In policy scenario 3, the Netherlands decides to maintain the current research with NHPs. The main consideration is that societal harm will be prevented by continuing research on infectious diseases that threaten public health, on treatments for life-threatening and otherwise severe diseases, and potentially on brain disorders (also depending on KNAW policy).

In this policy scenario, emphasis is still placed on the legally required 3Rs approach: replacement, reduction, and refinement of NHP experiments. The focus is on further improving

animal welfare and conducting systematic literature reviews to provide better scientific justification for the use of NHPs.

NHP research is still considered essential for certain scientific issues, especially in the fields of infectious diseases, immunology, and neuroscience. It is, however, possible that the criteria in the harm-benefit analysis by DECs and CCD could be adjusted.

Summary of Benefits, Losses, and Risks

The *benefit* of this policy scenario is that current research on infectious diseases that threaten public health and on life-threatening and otherwise severe diseases can continue. The *loss* that the Netherlands accepts in this policy scenario is that there is no reduction in NHP research. This means that this policy scenario carries the *risk* of insufficient consideration of societal discontent with the continued existence of NHP research.

Policy Scenario 4: Possible Increase in NHP Research in the Netherlands

In policy scenario 4, an increase in the number of NHPs and NHP experiments in the Netherlands may be allowed if NAMs are insufficient to answer the research questions. A key consideration is that the use of NHPs could play an important role in combating infectious diseases that threaten public health, in the treatment of life-threatening and otherwise severe diseases, and in fundamental research. Criticism of the translatability of NHP experiments is acknowledged, but systematic literature reviews will be used to prevent experiments that, based on the results of previous studies, have little chance of success or are redundant. In this policy scenario, it is also possible that the number of NHP experiments will not increase if sufficient NAMs become available, or if a decision is made at the European level to establish a central facility in another country.

A crucial part of this scenario is that the Netherlands advocates at the European level for centralising all NHP research in one primate centre. The BPRC could be a candidate for this, as it currently plays a prominent and high-quality role in the breeding, housing, and research of NHPs. This would lead to an increase in the number of housed NHPs in the Netherlands but should result in a reduction of overall NHP use in Europe. Thus, the Netherlands would take on the ethical burden of housing NHPs for other European countries. A scenario where all NHPs in Europe are centralised, like strategies that have been successful in research centres for space exploration and elementary particle physics, also implies that such a centre could be located in a country other than the Netherlands.

Summary of Benefits, Losses, and Risks

The *benefit* of this policy scenario is that in addition to current research on infectious diseases that threaten public health and on life-threatening and otherwise severe diseases, other NHP research becomes possible. The necessary increase in the number of NHP experiments is allowed in this policy scenario, but it is not mandatory—it is also possible that, with NAMs developed soon, the research questions can be answered without increasing the number of NHPs used. The *loss* that the Netherlands accepts in this policy scenario is that no reduction in NHP research occurs on Dutch ground, even though there may be ethically valid reasons for such a reduction. This carries the risk that insufficient attention is given to societal discontent with the existence of NHP research.

Lijsten

Lijst met afkortingen

Afkorting	*Betekenis*
3V (3R)	Verminderen, verfijnen en vervangen (reduce, refine, replace)
AI	Artificiële intelligentie
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALURES	Animal Use Reporting EU System: database met dierproeven—deel 1 met aantallen dierproeven, deel 2 met doeleinden dierproeven, deel 3 met genetisch gewijzigde proefdieren
BPRC	Biomedical Primate Research Centre
BSL	Biosafety Level
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCD	Centrale Commissie Dierproeven
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CHIM	Controlled Human Infection Model
Cib	Centrum voor infectieziektebestrijding
CPBT	Centrum voor Proefdiervrije Biomedische Translatie
DEC	Dierexperimentencommissie
ECHA	Europees Agentschap voor chemische stoffen
EMA	Europees Medicijn Agentschap
EPAA	European Partnership for Alternative Approach to Animal Testing
EU	Europese Unie
FDA	Food and Drug Administration (US)
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
ICH	International Council for Harmonisation
Instellingsbesluit	Besluit van de Minister van OCW van 5 december 2023, nr. OWB/42696432 houdende instelling van de Commissie die onderzoek gaat doen naar de mogelijkheden voor verlaging van het aantal proeven op niet-humane primaten
IvD	Instantie voor Dierenwelzijn
KNAW	Koninklijke Nederlandsche Akademie van Wetenschappen
Minister(ie) van LVVN	Minister(ie) van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur
Minister(ie) van OCW	Minister(ie) van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap
NAM	New Approach Methodology (alternatieve methode voor dierproefonderzoek)
NCad	Nationaal Comité advies dierproevenbeleid
NHP	Niet-humane primaat/ Non-human primate
NIH	National Institutes of Health (US)
NIN	Netherlands Institute for Neuroscience / Nederlands Herseninstituut
NTS	Niet-Technische Samenvatting
NVWA	Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PETA	People for the Ethical Treatment of Animals
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (Japan)

SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCHEER	Scientific Committee on Health, Environmental and zoönosen Risk
TNO	Nederlandse organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek
TPI	Transitie Proefdiervrije Innovatie
Wod	Wet op de dierproeven
ZonMw	Fusieorganisatie van Zorgonderzoek Nederland (ZON) en het gebied Medische Wetenschappen (MW) van NWO

Lijst figuren

Figuur 1 Overzicht van wereldwijd (grijs) en Nederlands (rood) NHP-onderzoek per ziektegebied vanaf 2019 tot 2024 (op basis van aantallen wetenschappelijke publicaties). 51
Figuur 2 Overzicht van wereldwijd NHP-onderzoek per onderzoeksgebied vanaf 2019 tot en met juli 2024 (op basis van aantallen wetenschappelijke publicaties). 56
Figuur 3 Overzicht van Top 10 ziektegebieden waar binnen de EU (grijs) en Nederland (rood) van 2019 tot 2024 onderzoek is gedaan met NHP's (op basis van aantallen publicaties). 58
Figuur 4 Aantal publicaties met NHP-onderzoek per EU-land van 1977 tot en met juli 2024 60
Figuur 5 Overzicht van Top 10 landen die wereldwijd onderzoek op NHP's initieerden van 2019 tot en met juli 2024 (op basis van publicaties' laatste auteurs) 63
Figuur 6 Aantal publicaties wereldwijd met NHP-onderzoek per jaar 64
Figuur 7 Overzicht van het aantal publicaties met NHP's per jaar in de EU en Nederland sinds 2019 76

Lijst tabellen

Tabel 1 Aantal dierproeven met NHP's in de EU in 2020 61
Tabel 2 Aantal NHP's gebruikt voor onderzoek in Nederland 2019-2023 72
Tabel 3 Aantal NHP's gebruikt voor onderzoek in Nederland 1995, 1999, 2011, 2023. 72
Tabel 4 Overzicht NAM's 88
Tabel 5 Overzicht beleidsscenario's 97

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING 2

SUMMARY 13

LIJSTEN 22

Lijst met afkortingen 22

Lijst figuren 23

Lijst tabellen 23

INLEIDING 27

Opdracht 27

Samenstelling commissie 29

Methodologie en werkproces 29

Over dit rapport 31

DEEL I ONDERZOEK NAAR VERMINDERING VAN ONDERZOEK MET NIET-HUMANE PRIMATEN 32

1 CONTEXT DISCUSSIE NHP-EXPERIMENTEN 33

1.1 Maatschappelijke ontwikkelingen 33

1.2 Historische ontwikkelingen 34

1.3 Ethisch-filosofische context 34

1.4 Bescherming van proefdieren in het algemeen en NHP's in het bijzonder 38
1.4.1 3V (3R) benadering en de beperkingen daarvan 38
1.4.2 De bijzondere positie van NHP's 39

1.5 Wet- en regelgeving voor het houden van NHP's en het doen van NHP-experimenten 40
1.5.1 Europese Unie (Dierproevenrichtlijn) 40
1.5.2 Nederlandse wet- en regelgeving (Wet op de dierproeven) 41
1.5.3 Ongerief voor dieren 44
1.5.4 Industrie en de regulering van geneesmiddelen 46

2 TOEPASSING NHP-EXPERIMENTEN 49

2.1 Wetenschappelijke relevantie 49
2.1.1 Volksgezondheid bedreigende infectieziekten en het belang van NHP-onderzoek 49
2.1.2 Levensbedreigende ziekten en het belang van NHP-onderzoek 53
2.1.3 Overig wetenschappelijk onderzoek met NHP's 58

2.2 Internationaal gebruik van NHP's: landen, aantallen en onderzoeksvraagstellingen 60

2.3 Internationale trends in het wetenschappelijk onderzoek m.b.t. NHP's 63

2.4 Vraagstuk van vertaalbaarheid van NHP-experimenten 65

3 NHP'S IN NEDERLAND 68

3.1 Nederlandse NHP-faciliteiten 68

3.2 In Nederland gebruikte NHP's: ontwikkeling in aantallen over de afgelopen 10 jaar 72

3.3 NHP-onderzoek in Nederland 73

3.4 Belang van Nederlands NHP-onderzoek in internationale context 75

4 NEW APPROACH METHODOLOGIES 78

4.1 Verhouding tussen NAM's en NHP-experimenten 79

4.2 Belangrijkste groepen NAM's 79

4.3 Substitutie van NHP-experimenten door NAM's 82

4.4 De rol van het bedrijfsleven in het gebruik van NHP's en het zoeken naar alternatieven 85

DEEL II BELEIDSSCENARIO'S 89

VIER BELEIDSSCENARIO'S VOOR OMGANG MET NHP-EXPERIMENTEN 90

1 AFBOUW NHP-ONDERZOEK IN NEDERLAND 98

2 VERMINDERING NHP-ONDERZOEK IN NEDERLAND 102

3 BEHOUD VAN NHP-ONDERZOEK IN NEDERLAND 105

4 MOGELIJKE TOENAME NHP-ONDERZOEK IN NEDERLAND 108

SLOTHOOFDSTUK 111

LITERATUUR 113

BIJLAGE 1. ANALYSE VAN INTERNATIONALE WETENSCHAPPELIJKE LITERATUUR 129

BIJLAGE 2. LIJST GEÏNTERVIEWDEN 156

BIJLAGE 3. DEELNEMERS CONSULTATIES 158

BIJLAGE 4. HISTORISCHE CONTEXT 159

BIJLAGE 5. OPDRACHT AAN DE COMMISSIE 164

BIJLAGE 6. INTERDEPARTEMENTALE KLANKBORDGROEP 171

BIJLAGE 7. PROCESBESCHRIJVING INTERNATIONALE PEER REVIEW 172

BIJLAGE 8. RESPONS VAN COMMISSIE OP REFERENTENRAPPORTEN 175

Inleiding

De Tweede Kamer heeft in november 2022 de regering verzocht onderzoek te doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten (NHP's) te verlagen.[1] De minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) heeft daarop in december 2023 deze commissie ingesteld, zoals in de volgende paragraaf in detail wordt beschreven. De commissie kreeg tot taak onderzoek te doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven met NHP's verder te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

Het vraagstuk van toelaatbaarheid, nut en noodzaak van NHP-onderzoek is complex, want het is gekoppeld aan vragen rond dierethiek, maatschappelijke pandemische weerbaarheid, wetenschappelijk medisch onderzoek, vaccin- en geneesmiddelenontwikkeling en -productie, internationale regelgeving en geopolitieke verhoudingen. Beleidskeuzes over een dergelijk complex vraagstuk dienen zo goed mogelijk geïnformeerd te zijn door wetenschappelijk onderzoek, wet- en regelgeving en de maatschappij. In dit rapport beschrijft de commissie alle aspecten van dit vraagstuk zo compleet mogelijk. Het zal blijken dat niet over alle aspecten wetenschappelijke consensus bestaat. In die situaties zullen beleidskeuzes gemaakt moeten worden die de verschillende aspecten zo goed mogelijk tegen elkaar afwegen.

De commissie heeft geen nieuw wetenschappelijk onderzoek gedaan, maar de stand der wetenschap en maatschappelijke perspectieven beschreven op alle relevante aspecten van het vraagstuk over hoe het aantal NHP-proeven te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. De probleemanalyse van het vraagstuk, de verwevenheid van de verschillende aspecten en de mogelijke beleidsopties heeft de commissie op wetenschappelijk verantwoorde manier onderzocht. De kwaliteit van deze analyses is getoetst door een internationale peer-review.

De commissie is niet gevraagd beleidsadvies te geven, maar om "een onderzoek naar wat kan en niet kan".[2] Daarom heeft dit rapport twee delen. In het eerste deel beschrijft de commissie de resultaten van haar 'onderzoek naar wat kan en niet kan' en in het tweede deel geeft de commissie vier verschillende beleidsscenario's. Deze zijn het resultaat van verschillende wegingen van wetenschappelijke argumenten. De commissie spreekt geen eigen voorkeur voor een van de beleidsscenario's uit. Dat betekent overigens niet dat de bevindingen kleurloos zijn. Op een aantal punten formuleert de commissie duidelijke conclusies, die dan ook gelden voor alle beleidsscenario's.

Opdracht

De opdracht aan de NHP Onderzoekscommissie vloeit voort uit de op 24 november 2022 unaniem door de Tweede Kamer aangenomen motie van het lid Wassenberg. De minister van OCW heeft op 6 juli 2023 in een Kamerbrief uiteengezet hoe hij aan deze motie invulling zou gaan geven.[3] Op 5

[1] Tweede Kamer, Motie van het lid Wassenberg c.s. over een onderzoek naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten verder te verlagen.
[2] Minister van OCW, Voortgang onderzoek verdere verlaging proeven op niet-humane primaten (motie Wassenberg c.s.).
[3] Minister van OCW.

december 2023 heeft de minister het besluit getekend waarmee de commissie werd ingesteld; dit besluit is gepubliceerd in de Staatscourant op 5 februari 2024.[4] (Zie bijlage 5 voor meer details.)

De hoofdvraag voor de commissie was onderzoek te doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven met NHP's te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

In het instellingsbesluit werd dit verder uitgewerkt met een aantal deeltaken (zie ook bijlage 5):

1. De commissie zorgt voor een afbakening van de begrippen 'levensbedreigende ziekte' en 'infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt'.
2. De commissie onderzoekt welk wetenschappelijk onderzoek met NHP's nodig is ten behoeve van de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en onder welke omstandigheden dit onderzoek in de toekomst verder kan worden afgebouwd.
3. De commissie onderzoekt de mogelijkheden om het overige wetenschappelijk onderzoek met NHP's zo snel mogelijk naar nul af te bouwen.
4. De commissie brengt de mogelijkheden, zoals genoemd in voorgaand lid, met verschillende scenario's in kaart, waarbij wordt ingegaan op de wetenschappelijke, ethische, juridische, economische, internationale en maatschappelijke implicaties.

In haar probleemanalyse heeft de commissie verschillende deelvragen onderscheiden, zoals:

- wat is de historische achtergrond van het gebruik van NHP's en de maatschappelijke discussie hierover?
- waar in Nederland vindt welk NHP-onderzoek plaats?
- hoe ziet het internationale veld van NHP-onderzoek eruit?
- hoe verhoudt het Nederlandse NHP-onderzoek zich tot het NHP-onderzoek in andere landen?
- hoe zien Nederlandse onderzoekspraktijken eruit?
- wat zijn de verschillende ethische kaders waarbinnen het gebruik van NHP's voor wetenschappelijk onderzoek kan worden beoordeeld en hoe valt die beoordeling uit?
- wat zijn levensbedreigende ziekten en wat zijn infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen?
- voor welk wetenschappelijk onderzoek worden NHP's gebruikt?
- wat zijn nut en noodzaak van NHP-experimenten?
- wat is de relevantie van NHP-onderzoek voor kennis over de mens (wat is de vertaalbaarheid van NHP-proeven)?
- wat zijn de kaders van wetgeving, regelgeving en geneesmiddelen-beoordeling die invloed hebben op het gebruik van NHP-proeven?
- wat zijn de financiële en economische kanten van NHP-onderzoek?
- welke mogelijkheden zijn er voor vermindering en afbouw van het aantal NHP-experimenten?
- welke alternatieven (voor het gebruik van dierproeven in het algemeen en NHP's in het bijzonder New Approach Methodologies (NAM's)) zijn in ontwikkeling en wat zijn de verwachtingen daarbij?
- wat zijn de geopolitieke kanten van NHP-onderzoek, zoals een meer of minder grote Nederlandse afhankelijkheid van het buitenland?

[4] Minister van OCW, Instellingsbesluit Commissie onderzoek niet-humane primaten.

- wat zijn relevante Europese omwikkelingen waarmee Nederland rekening moet houden?

Antwoorden op deze deelvragen vindt de lezer in Deel 1 van dit rapport. In Deel 2 vertaalt de commissie, zoals aangegeven, deze antwoorden in vier beleidsscenario's.

Samenstelling commissie

De samenstelling van de commissie is in het instellingsbesluit vastgelegd (zie bijlage 5).[5] Gezamenlijk had de commissie een voldoende brede expertise om de opdracht uit te voeren. Hieronder zijn de profielen van de commissieleden kort aangeduid:

- Prof. dr. ir. W.E. (Wiebe) Bijker, voorzitter, emeritus-hoogleraar Wetenschap, Technologie en Samenleving—expertise in de interacties tussen wetenschap, technologie en samenleving.
- Prof. dr. A. (Annemieke) Geluk, immunoloog en chemicus—expertise in mycobacteriële infectieziekten, ervaring met zowel immunologisch proefdieronderzoek als klinische trials.
- Prof. dr. W.A. (Pim) van Gool, neuroloog—ervaring met klinisch wetenschappelijk onderzoek, dierexperimenteel neurowetenschappelijk onderzoek en wetenschappelijke advisering ten behoeve van beleid
- Dr. L. (Lotte) Krabbenborg, socioloog—expertise in wetenschap en samenleving interacties
- Prof. dr. H.G.M. (Bert) Leufkens, emeritus-hoogleraar Geneesmiddelenbeleid en Regulering—voormalig voorzitter College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
- Prof. dr. F.L.B. (Franck) Meijboom, ethicus—ervaring in theoretische achtergronden en praktisch ethische afwegingen bij dierproeven en proefdiervrije innovaties.
- Prof. dr. C.L. (Christine) Mummery, ontwikkelingsbioloog—expertise in stamcel- en orgaan-op-chip modellen (NAM's), ethische discussie over toepassingen en wetenschappelijk advisering over publiek-privaat investeringen
- Prof. dr. C.P. (Chantal) Rovers, internist-infectioloog—expertise: uitbraken van infectieziekten, ervaring met klinisch wetenschappelijk onderzoek
- Dr. F.M.S. (Femke) de Vrij, neurobioloog—expertise in stamcelmodellen voor hersenziektes, ervaring met zowel proefdieronderzoek (muismodellen, xenotransplantaties) als NAM's (orgaan-op-chip en hersenorganoïden).

De commissie is in haar onderzoek en bij het schrijven van dit rapport bijgestaan door medewerkers van Andersson Elffers Felix (AEF), bureau voor maatschappelijke vraagstukken: Jente Waal, Janneke Jansink en Sander Geurts.

Methodologie en werkproces

De methodologie die de commissie heeft gehanteerd is dezelfde als die door de meeste wetenschappelijke adviescommissies wordt gevolgd.[6] De commissie baseert zich op twee soorten bronnen: literatuuronderzoek en interviews met experts. Bij de interpretatie van de literatuur en de gesprekken met deskundigen speelt de eigen expertise van de commissieleden een belangrijke rol.

De commissie heeft dus ook een aantal zaken *niet* gedaan: *niet* een enquête onder de Nederlandse bevolking gehouden, *geen* eigen systematische literatuuranalyse uitgevoerd en *geen* observaties

[5] Bij het in de Staatscourant gepubliceerde instellingsbesluit zijn ook de belangen van de commissieleden vermeld.
[6] Zie bijvoorbeeld over de Gezondheidsraad: Bijker, Bal, en Hendriks, *The Paradox of Scientific Authority*.

gedaan in laboratoria waar NHP-experimenten plaatsvinden.[7] Deze vormen van onderzoek waren niet nodig voor het vervullen van de opdracht van de commissie.

De selectie van wetenschappelijke literatuur is zo ruim geweest als nodig voor een adequaat antwoord op de gestelde vragen. Deze literatuur omvatte zowel de geschiedenis van dierproeven in het algemeen als de huidige stand van zaken in NHP-onderzoek en mogelijkheden voor het verminderen van dierproeven op NHP's. Daarbij heeft de commissie (inter)nationale wetenschappelijke literatuur, beleidsdocumenten en onderzoeksrapporten betrokken. Aanvullende literatuur werd nog verkregen van de geraadpleegde deskundigen en tijdens de internationale peer-review (zie hieronder).

De selectie van geraadpleegde deskundigen was zodanig dat alle relevante gezichtspunten op en ervaringen met NHP-onderzoek aan bod kwamen (zie bijlage 2 voor een overzicht). Vrijwel alle interviews zijn uitgevoerd door twee of drie commissieleden en een medewerker uit het ondersteunende team van AEF. Om bij te dragen aan een consistente aanpak, heeft de commissievoorzitter aan bijna alle gesprekken deelgenomen. De commissie hanteerde in deze interviews een gespreksleidraad, die ruimte bood om ook andere onderwerpen aan bod te laten komen. Van de interviews maakte de commissie gespreksaantekeningen die zij benutte voor dit rapport. De commissie heeft ervoor gekozen niet letterlijk uit de gesprekken te citeren. De gesprekspartners van de commissie dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van dit rapport.

De commissie heeft op 21 maart 2024 een werkbezoek afgelegd aan het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk. Tijdens dit werkbezoek heeft de commissie met medewerkers en de directeur van het BPRC gesproken over het BPRC en de wijze waarop daar onderzoek met NHP's wordt uitgevoerd. Een afvaardiging van de commissie heeft op 12 april 2024 ook een werkbezoek gebracht aan het Nederlands Herseninstituut (NIN), de enige andere Nederlandse faciliteit voor NHP-onderzoek.

Op 16 juli 2024 heeft de commissie een consultatiebijeenkomst georganiseerd met onderzoekers op het gebied van de ontwikkeling en toepassing van specifieke New Approach Methodologies (NAM's). Op 30 augustus 2024 heeft de commissie een consultatie bijeenkomst georganiseerd met vertegenwoordigers van partijen die betrokken zijn bij het maatschappelijk debat over het uitvoeren van wetenschappelijke proeven op NHP's. De opbrengsten uit beide consultaties heeft de commissie gebruikt voor de aanscherping van haar bevindingen en de uitwerking van diverse onderdelen van dit rapport. Een lijst van aanwezigen bij deze consultaties is als bijlage 3 aan dit rapport toegevoegd. De deelnemers aan deze consultatiebijeenkomsten dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van dit rapport.

Tot slot heeft de commissie door bio-informaticus dr. James Gallant (afdeling Anatomie en Embryologie, LUMC) een analyse van de internationale literatuur laten uitvoeren. Deze analyse richt zich op wetenschappelijke publicaties over onderzoeken op NHP's en biedt zicht op belangrijke karakteristieken van het internationale NHP-onderzoek. De analyse heeft de commissie ondersteund

[7] Systematische literatuuranalyses (Engels: systematic reviews) vormen een goed omschreven wetenschappelijke methode om een onderzoekvraag te beantwoorden door op een systematische manier bestaande publicaties te doorzoeken: Munn e.a., 'Systematic review or scoping review?' Bramer e.a., 'Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews'. De waarde van systematische literatuuranalyses hangt af van de kwaliteit en de compleetheid van de beschikbare bronnen. In dit verband zijn de mogelijkheden voor publiceren via vormen van 'Open Science' waardevol. Zie bijvoorbeeld: UNESCO, 'UNESCO Recommendation on Open Science'.

in het verkrijgen van een goed beeld van de internationale trends en ontwikkelingen in de toepassing van onderzoek op NHP's, zoals in welke landen en instituten NHP-experimenten worden gedaan en waar deze onderzoeken op zijn gericht. De opzet en resultaten van dit onderzoek zijn als bijlage 1 aan dit rapport toegevoegd.

Over dit rapport

De commissie is ingesteld door de minister van OCW, maar heeft op een onafhankelijke manier invulling gegeven aan haar taken. De commissie is begeleid door een interdepartementale klankbordgroep met vertegenwoordigers van alle relevante ministeries en van ZonMw en NWO (zie bijlage 6).

Het conceptrapport is in de Nederlandse versie, voorafgaand aan de internationale peer-review, door een aantal van de geïnterviewde deskundigen beoordeeld op feitelijke onjuistheden. Deze zijn zoveel mogelijk verwerkt.

Het rapport is geschreven in het Nederlands en vervolgens vertaald in het Engels om internationale peer review mogelijk te maken. De commissie heeft de Engelse vertaling als voldoende beoordeeld voor de peer-review.

De commissie gebruikt de Chicago Manual Style 2017, waarbij in de voetnoten een verkorte verwijzing naar de bron is opgenomen. De volledige bronvermelding staat in het overzicht van de literatuur.

Het conceptrapport is door anonieme, internationale referenten beoordeeld op wetenschappelijke kwaliteit. Formeel is de interdepartementale klankbordgroep opgetreden als opdrachtgever voor deze peer review; de peer review is uitgevoerd door ZonMw/NWO (zie bijlage 7). De commissie heeft op basis van de anonieme reviews haar rapport op enkele punten aangepast en verbeterd (zie bijlage 8).

DEEL I Onderzoek naar vermindering van onderzoek met niet-humane primaten

1 Context discussie NHP-experimenten

1.1 Maatschappelijke ontwikkelingen

Het uitvoeren van NHP-proeven in de wetenschap en productontwikkeling (geneesmiddelen, vaccins) is al jarenlang onderwerp van debat. Onder de term NHP's vallen primaten die niet behoren tot de soort Homo sapiens (de mens*),* zoals mensapen (chimpansees, bonobo's, gorilla's, orang-oetans en gibbons), apen van de Oude Wereld (waaronder resusapen), apen van de Nieuwe Wereld (waaronder kapucijnapen en klauwaapjes), spookdiertjes, en halfapen (lori's en galago's, en lemuren waaronder ringstaartmaki's). Onderzoek met mensapen is, behoudens zeer strikte uitzonderingen, sinds 2003 in Nederland en de rest van de EU verboden.[8] Onderzoek op andere NHP's dan mensapen is onder strikte voorwaarden toegestaan. In Nederland betreft het NHP-onderzoek uitsluitend kleinere apen, namelijk makaken (Java-apen en resusapen) en marmosets (klauwaapjes).

Veel onderzoekers, bedrijven en regelgevende instanties achten NHP-experimenten noodzakelijk om goede, betrouwbare wetenschap te realiseren die ook maatschappelijk relevant is. Beargumenteerd wordt dat onderzoek met NHP's bijvoorbeeld heeft bijgedragen aan belangrijke medische doorbraken, zoals de ontwikkeling van vaccins en (hersen)implantaten. Anderen twijfelen aan nut en noodzaak van NHP-experimenten en stellen zich kritisch op t.a.v. onder meer de translatie van NHP-modellen naar mensen. Testlaboratoria en universitaire onderzoekers ontwikkelen actief alternatieve methoden voor dierproeven in het algemeen en voor NHP-proeven in het bijzonder: de zogenoemde NAM's.

In de samenleving staat het gebruik van proefdieren, en NHP's in het bijzonder, al lange tijd ter discussie. Zo zijn er bijvoorbeeld sinds de 19^{e} eeuw in verschillende landen anti-dierproeforganisaties opgericht.[9] Deze groepen pleiten actief voor afschaffing van dierproeven, met als argumenten het welzijn van de dieren, hun morele status en het gebrek aan effectiviteit en vertaalbaarheid van de resultaten naar menselijke behandelingen. Andere groepen, zoals sommige patiëntorganisaties, benadrukken dat het helemaal afschaffen van NHP-onderzoek voor hun achterban momenteel niet wenselijk is en pleiten voor meer onderzoek naar alternatieve methoden om het aantal NHP-experimenten te reduceren.

Deze korte schets van enkele wetenschappelijke en maatschappelijke debatten over NHP's illustreert dat de opdracht van de Tweede Kamer aan deze commissie complex is. Er moeten waarden en belangen van zeer verschillende partijen in beeld worden gebracht, zodat de politiek een geïnformeerde keuze kan maken.[10]

De commissie heeft het afgelopen jaar genavigeerd in het krachtenveld rondom NHP-onderzoek en geprobeerd spanningen bloot te leggen en standpunten te begrijpen. Hierbij bouwt de commissie voort op eerdere onderzoeken en voegt daaraan een reflectie op de substitutiemogelijkheden van NAM's en scenario's voor toekomstige ontwikkelingen toe.[11] De commissie heeft verschillende

[8] Voor de geschiedenis van chimpansees in wetenschappelijk onderzoek, zie: Turner, 'The History of Chimpanzees in Biomedical Research'.
[9] Veen, 'Of Mice, Monkeys, and Better Science'.
[10] Voor een breed overzicht van de geschiedenis en het huidig gebruik van NHP's in onderzoek, zie: Prescott, 'Using Primates in Captivity'.
[11] Zie Rathenau Instituut, 'Van Aap naar beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen.' en KNAW, 'Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut of Noodzaak?'.

individuen en betrokken organisaties gesproken, perspectieven geïnventariseerd en dilemma's uitgediept. In dit rapport doet zij hiervan verslag en geeft zij vier scenario's voor toekomstig gebruik van NHP's.

1.2 Historische ontwikkelingen

Vóór de invoering van de Wet op de dierproeven (Wod) in 1977 was proefdieronderzoek in Nederland nauwelijks gereguleerd. Verplichtingen ten aanzien van dieren kwam voor het eerst aan bod in 1881 toen werd gediscussieerd over de strafbaarstelling van dierenmishandeling. Hoewel dierenmishandeling strafbaar werd gesteld, vielen proefdieren buiten deze wetgeving omdat hun welzijn aan de zorg van onderzoekers werd toevertrouwd. Verschillende pogingen om proefdieronderzoek te reguleren, zoals in 1907 en 1933, leidden niet tot wetgeving door tegenstand vanuit de medische sector, die vreesde dat wetenschappelijke vooruitgang zou worden belemmerd. Pas in de jaren '60 kwam er een serieus voorstel voor een vergunningstelsel. In bijlage 4 worden de historische ontwikkelingen in meer detail beschreven.

De Wod uit 1977 vormde een mijlpaal doordat deze een wettelijk kader introduceerde voor dierproeven. Onderzoekers moesten voortaan vergunningen aanvragen. Ethische overwegingen spelen sindsdien een grotere rol, met nadruk op de 3V's: verminderen, verfijnen en vervangen (in het Engels 3R's: reduce, refine, replace) van dierproeven. Europese regelgeving zoals de richtlijn 86/609/EEG uit 1986 en latere evaluaties benadrukten het belang van ethische toetsing, maar lieten ook zien dat het systeem en de handhaving ruimte voor verbetering boden. In de jaren 1990 en 2000 werd de Nederlandse wet verder aangescherpt, met bijvoorbeeld het verbod op dierproeven voor cosmetica en een algeheel verbod op proeven met mensapen.

Sinds 2014 is de regelgeving aangescherpt met de implementatie van de Europese Richtlijn 2010/63/EU, en Nederland heeft ambitieuze doelen gesteld om internationaal leidend te zijn in het ontwikkelen en implementeren van proefdiervrije alternatieven. Deze richtlijn harmoniseert binnen Europa het beleid ten aanzien van dierproeven, waardoor Nederland geen strikter beleid meer kan ontwikkelen ten opzichte van andere Europese lidstaten. Eerder Nederlands beleid dat strikter is dan het Europese beleid mag Nederland nog wel handhaven. Het programma Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI), ingesteld in 2017 door het ministerie van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur (LVVN, destijds LNV) als een partnerprogramma waarin de overheid en andere organisaties samenwerken om de transitie naar proefdiervrije innovatie te versnellen, ondersteunt deze ambitie. Hoewel proefdieren tijdens de coronapandemie opnieuw belangrijk bleken voor de ontwikkeling van vaccins, blijft de Nederlandse regering zich inzetten voor het verminderen van dierproeven, met als doel om Nederland de katalysator te maken in internationale proefdiervrije innovatie.

1.3 Ethisch-filosofische context

De discussie over de noodzaak van onderzoek met behulp van dieren in het algemeen en NHP's in het bijzonder —evenals een discussie over afbouw van dier- en NHP-proeven— vraagt niet alleen om feitelijke wetenschappelijke onderbouwing. Het gaat ook over een morele afweging: wat vinden we waardevol, goed en belangrijk? Dat is het terrein van de ethiek. Elke positie in het debat over het gebruik van NHP's als proefdieren gaat samen met waardeoordelen over en visies op:

- de waarde van dieren,
- de waarde van menselijke doelen,
- de weging van deze verschillende waarden ten opzichte van elkaar.

Bij de onderbouwing van keuzes over de toekomst van NHP-onderzoek is deze ethische context belangrijk.

Dieren als waardevol

Dieren zijn voor de mens waardevol. Dat is vaak ook de reden om dieren in te zetten voor onderzoek: ze kunnen een bron zijn van relevante informatie voor wetenschappelijke kennis en humane gezondheid. Die gebruikswaarde kan een belangrijk argument zijn om zorgvuldig met dieren om te gaan, zoals je ook waardevolle gebruiksvoorwerpen met zorg gebruikt. Instrumenteel gebruik van dieren kan ook een kritische discussie opleveren over het gebruik van NHP's als deze onderzoeken niet tot nuttige resultaten leiden. De NHP's zijn in dat geval het verkeerde 'gereedschap'.

Naast deze gebruikswaarde geeft de Wod een extra argument waarom dieren waardevol zijn: dieren hebben een intrinsieke waarde. Dat betekent dat ze een waarde hebben die los staat van nut of gebruikswaarde. Ook als een aap niet voor een experiment wordt gebruikt, heeft deze waarde. De erkenning van een intrinsieke waarde van dieren wordt op verschillende manieren onderbouwd. De toekenning van de intrinsieke waarde wordt vaak gekoppeld aan dieren die het vermogen hebben om te lijden.[12] Dit is in lijn met Bentham's visie op de unieke rol van de capaciteit om te kunnen lijden als criterium om mee te tellen in de morele gemeenschap.[13] Met dit criterium als basis zijn NHP's moreel waardevol omwille van zichzelf, los van het mogelijke nut voor de mens. Hierbij wordt de empirische claim gemaakt dat dieren, doordat ze een centraal zenuwstelsel hebben, net als mensen kunnen lijden, zowel fysiek als geestelijk. Bovendien veronderstelt het dat we ook bij dieren ervan uit mogen gaan dat zij een belang hebben om pijn en leed te vermijden. Dat betekent dat je, net als bij mensen, nooit zomaar dieren leed mag toebrengen.

Ondanks dat deze visie breed gedeeld wordt zijn er ook andere theoretische stromingen. Een andere visie stelt dat de capaciteit om te kunnen lijden een te ruim criterium is en dat de capaciteit om rationeel te handelen de minimale basisvoorwaarde is om moreel mee te tellen. Vanuit deze visie verdient een dier respect omdat het bepaalde mentale eigenschappen heeft, zoals bewustzijn, tijdsbesef of omdat het doelgericht gedrag vertoont.[14] In deze visie zijn NHP's een bijzondere casus, omdat ze voldoen aan deze vereisten van rationaliteit en dus zelfstandig moeten meetellen in morele afwegingen. Aan het andere eind van het continuüm staan theorieën die stellen dat de capaciteit om te lijden een te strikt criterium is—deze visies beargumenteren dat alles wat leeft en tot bloei kan komen een eigen waarde heeft en dus zelfstandig dient te worden meegewogen. Of visies die juist argumenteren dat het lijden als criterium te beperkt is, bijvoorbeeld omdat het te weinig ruimte biedt voor het belang van de context waarin een dier leeft of voor de relatie tussen dier en mens. Ook vanuit deze perspectieven worden NHP's gezien als dieren die omwille van zichzelf moreel waardevol zijn en ten opzichte van wie we verplichtingen kunnen hebben.

Alle dieren even waardevol?

Dierproeven worden op een grote diversiteit van diersoorten gedaan: van zebravissen tot honden en van muizen tot apen. Toch roept onderzoek op het ene dier meer discussie en weerstand op dan onderzoek op het andere. Dat geldt zeker voor onderzoek op NHP's. Voor de Wod is er geen wezenlijk verschil tussen de dieren die onder deze wet vallen of het nu een kip, hond of vis is, maar voor NHP-onderzoek worden aanvullende voorwaarden gesteld. Alle dieren kunnen pijn ervaren en daarmee bestaat de mogelijkheid dat ze bij een dierproef geschaad worden in hun belangen. Is de extra aandacht voor NHP's dan arbitrair of zelfs inconsistent? Het gaat immers ook nog om een zeer beperkt deel van het aantal dieren dat wordt gebruikt voor onderzoek (zie 2.4.2). Vanuit de ethiek zijn

[12] Zie de in 2013 in werking getreden Wet Dieren.
[13] Bentham, J., *An Introduction to the Principles of Morals and Legislation*.
[14] Bovenkerk en Kaldewaij, 'The Use of Animal Models in Behavioural Neuroscience Research'. Zie ook Robinson en Weiss, 'Primate Personality and Welfare'.

er echter wel argumenten die de specifieke aandacht voor NHP's rechtvaardigen. Dat start bij de mate van cognitieve ontwikkeling en daarmee de mate waarin dieren kunnen worden geschaad in hun belangen. Dieren, zoals NHP's, met beter ontwikkelde cognitieve vermogens kunnen door onderzoek ook sterker geschaad worden, bijvoorbeeld door ervaring van verveling. Vanuit een niet-schade principe betekenen deze cognitieve vermogens dat we bij NHP's verdergaande verplichtingen hebben—zowel bij de onderbouwing van de inzet van NHP's in onderzoek als bij de welzijnseisen tijdens onderzoek. Daarnaast spelen relationele argumenten vaak een rol. Deze kunnen voortvloeien uit biologische gelijkenis met de mens, de mate van domesticatie, maar ook uit de mate waarin we ons kunnen relateren tot een dier. Ook bij dit type argumenten spelen NHP's een bijzondere rol, omdat deze dieren biologisch dicht bij de mens staan en we menselijke kenmerken in gedrag en uiterlijk van NHP's (denken te) herkennen waardoor ze ook sociaal dichter bij de mens staan.[15]
De extra aandacht voor NHP's is op basis van deze overwegingen niet arbitrair, maar kan onderbouwd worden met moreel relevante feiten die in de praktijk leiden tot een verdere precisering van breder toegepaste verplichtingen, zoals bij eisen met betrekking tot welzijn bij de huisvesting van NHP's. Deze specifieke verplichtingen ten aanzien van NHP's gelden ook bij de onderbouwing van de noodzaak van hun inzet in onderzoek.

Het belang van onderzoek

Afwegingen bij dierproeven gaan niet enkel om de beschermwaardigheid van dieren. Onderzoek wordt ook gedaan met een bepaald doel dat als waardevol wordt gezien, zoals het ontwikkelen van wetenschappelijke kennis of het bevorderen van de gezondheid van mens en dier. De erkenning van deze waarden betekent niet automatisch dat deze via proefdieronderzoek bevorderd dienen te worden, maar het kan wel een belangrijk argument zijn ter onderbouwing en verdediging van het dieronderzoek. Dat geldt voor elke vorm van onderzoek met dieren dat onder de Wod valt, maar gezien de speciale morele positie van NHP's ligt er een zwaardere bewijslast om aan te geven dat en waarom onderzoek met NHP's in een specifiek geval nodig is. Dit vertrekpunt ziet men ook terug in de eis van de Wod dat het onderzoek gericht dient te zijn op gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende aandoeningen (zie paragraaf 1.5.2).

Waarden wegen

Op basis van bovenstaande waarden ontstaan bij dierproeven voortdurend conflicterende verplichtingen, zoals de verplichtingen ten aanzien van de gezondheid van mensen tegenover verplichtingen ten aanzien van het welzijn van dieren. Sommige mensen vinden dat het gebruik van dieren nooit gerechtvaardigd is, terwijl anderen het wel goedkeuren voor sommige doeleinden. Deskundigen antwoorden meestal positief op de vraag of proefdieren gebruikt mogen worden, maar benadrukken dat hier strikte voorwaarden aan verbonden moeten zijn. Zo stellen sommige deskundigen dat dieren, net als mensen, op een bepaalde manier toestemming moeten kunnen geven voordat ze aan een experiment deelnemen, met dezelfde intentie als wanneer we mensen om toestemming vragen. Dat laatste roept praktische vragen op over hoe dit in praktijk te brengen is, maar de grondgedachte hierbij is dat – ook als dieren niet zelf geïnformeerd kiezen – we wel een verplichting hebben om voor het dier te bedenken of het zou kunnen instemmen.

Deze verschillen in visie zijn niet enkel het resultaat van verschillen in persoonlijke opvattingen, maar stoelen ook op fundamenteel verschillende ethisch-theoretische benaderingen. Bij afwegingen van proeven op NHP's wordt vaak geredeneerd vanuit een *utilistisch ethisch kader*, waarbij de nadruk ligt

[15] Arluke en Sanders, *Regarding animals*.

op het maximaliseren van het algemeen welzijn en het minimaliseren van lijden.[16] Hierbij wordt de ethische waarde van een handeling beoordeeld op basis van de gevolgen ervan. In de praktijk wordt dit ethisch kader echter meestal niet volledig en consistent toegepast. De toepassing wijkt vaak af van de theorie zoals die door auteurs als Peter Singer is geïntroduceerd en uitgewerkt—een ethische schade-batenanalyse met nadruk op het vermijden van ongerief bij dieren. [17]

Door ethici en onderzoekers in het veld van dierproeven wordt nu steeds vaker betoogd dat deze versie van een utilistische kader ontoereikend is om de ethische afwegingen te maken bij onderzoek met NHP's. Enerzijds is het bijna onmogelijk om nauwkeurig de voordelen van een studie te voorspellen voor alle potentiële belanghebbenden; en anderzijds blijft de schade bestaan die wordt toegebracht aan NHP's, ondanks de toenemende inspanningen van ethische commissies en de onderzoeksgemeenschap om dit te minimaliseren.[18]

Het utilistische kader biedt ook slechts beperkte aanknopingspunten voor ethische overwegingen die in wetenschap en samenleving gebruikt worden maar niet eenvoudig te vertalen zijn in termen van geluk of welzijn. Bredere overwegingen die in dit utilistisch ethisch kader niet worden meegenomen, omvatten bijvoorbeeld respect voor de integriteit van dieren, de waardigheid van dieren of het belang van mens-dier relaties.[19]

Dergelijke overwegingen spelen een rol in andere ethische kaders zoals de *deontologie*, die de nadruk legt op de kwaliteit van een handeling in plaats van op de gevolgen ervan. Vanuit dit perspectief kunnen bepaalde handelingen principieel onjuist zijn ongeacht de gevolgen. Een toepassing van dit ethisch kader binnen de dierethiek kan leiden tot de verplichting om dieren niet te behandelen als instrumenten, zelfs niet als dit voor hen geen negatieve gevolgen heeft, omdat deze behandeling voorbijgaat aan de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier. Deze lijn is terug te vinden in de Wod, bijvoorbeeld in het verbod om mensapen als proefdieren te gebruiken of dieren te gebruiken voor cosmetica. Zelfs als dit op een welzijnsvriendelijke manier zou kunnen, dan nog stelt de wetgever dat we dat niet mogen doen. Binnen deze ethische stroming past ook de visie die door auteurs als Tom Regan is geïntroduceerd: hij stelt dat voor alle wezens die een mate van bewustzijn hebben het leven ertoe doet, ongeacht of dat leven ook voor anderen waardevol is.[20] Met dit criterium is ook het leven van NHP's omwille van zichzelf waardevol en heeft het inherente waarde, zodat aan NHP's morele rechten dienen te worden toegekend. Een basisrecht is het recht om nooit alleen als instrument behandeld te worden om de doelen van anderen te realiseren. Vanuit dit perspectief is dus het onderzoek met NHP's ethisch niet te verdedigen en zijn alleen diervrije alternatieven te rechtvaardigen.

Andere argumenten zoals het belang van de mens-dier relatie of aandacht voor de afhankelijkheid van dieren staan centraal in een derde ethisch kader, de *relationele of de zorgethiek*—deze benadrukt dat ongelijke machtsverhoudingen en afhankelijkheid, ook tussen mens en dier, niet een natuurlijk gegeven zijn maar aanleiding moeten vormen om kritisch te kijken naar deze verhoudingen. Gevraagd moet worden of ze terecht zijn, of ze aangepast dienen te worden, en of ze leiden tot morele verplichtingen. In de praktijk betekent deze benadering dat de eerste vraag is of we het

[16] Dit kader ligt ook ten grondslag aan de EU Richtlijn en dus de Wod. De commissie bespreekt ook de andere ethische kaders om goed aan haar opdracht te kunnen voldoen.
[17] Singer, *Animal Liberation*. Grimm, Olsson, en Sandøe, 'Harm–Benefit Analysis – What Is the Added Value?'
[18] Carvalho e.a., 'Ethical and Scientific Pitfalls Concerning Laboratory Research with Non-Human Primates, and Possible Solutions'.
[19] Kramer, Bovenkerk, en ten Cate, 'Ontwikkelingen in de academische dierethiek en hun relevantie voor het denken over gebruik van dieren voor wetenschappelijk onderzoek'.; Gruen en Fleury, 'Animal Welfare, Animal Rights, and a Sanctuary Ethos'.
[20] Regan, *The Case for Animal Rights*.

morele recht hebben om NHP's in te zetten in onderzoek en daarmee van ons afhankelijk(er) te maken zodat er een machtsasymmetrie ontstaat of in stand wordt gehouden. Maar ook—als we dat recht hebben—dient de vraag te worden beantwoord of we dat recht ook moeten gebruiken, waarbij andere relaties, zoals met humane patiënten, meespelen in de afweging. In de directe omgang met dieren in onderzoek betekent dit ethisch kader dat we een verplichting hebben om met zorg en aandacht om te gaan met deze dieren. Daarbij kan die zorg per context verschillen, waarbij de mate van afhankelijkheid van het dier ten opzichte van de mens bepalend is. Dat kan betekenen dat de zorgplicht voor NHP's in onderzoek anders is dan die voor apen in de natuur, omdat die laatste minder afhankelijk zijn van menselijke zorg.

Deze drie ethisch-theoretische kaders vormen niet een uitputtende weergave van bestaande ethische stromingen, maar maken duidelijk dat argumenten bij de onderbouwing van scenario's voor de toekomst van het onderzoek met NHP's niet los te zien zijn van fundamentele vooronderstellingen op het terrein van de ethiek. Ondanks de verschillen in visie en benadering tussen de ethische stromingen, is het duidelijk dat er brede consensus bestaat dat dieren er moreel toe doen en dat we directe verplichtingen kunnen hebben ten opzichte van dieren, waarbij deze argumenten voor NHP's door hun cognitieve ontwikkeling en biologische en sociale nabijheid tot de mens nog duidelijker naar voren komen.

Ethiek als rode draad

Op basis van de analyse in deze paragraaf is duidelijk dat onderzoek met NHP's en de discussie over de toekomst hiervan niet los te zien zijn van ethische vooronderstellingen, verplichtingen ten opzichte van dier en mens, en ethische afwegingen. De ethiek loopt daarmee ook als een rode draad door dit hele rapport heen. De redenen om in dit rapport stil te staan bij beschikbare alternatieve methoden en bij de definitie van levensbedreigende aandoeningen zijn aldus mede ingegeven door ethische argumenten die een zorgvuldige onderbouwing vereisen van het onderzoek inclusief de verplichting om te streven naar vervanging. Tegelijk is het belangrijk om te benadrukken dat de commissie ethiek in dit rapport niet ziet als een vaststaand kader op basis waarvan direct kan worden afgeleid wat goed en niet goed is. Bovenstaande analyse maakt begrijpelijk dat er nog discussie is over de vraag of, en onder welke voorwaarden, NHP-onderzoek kan plaatsvinden in de toekomst. Daarover moeten politieke keuzes gemaakt worden die niet alleen over ethiek gaan. De commissie zal de ethiek echter wel expliciet meenemen in het schetsen van de beleidsscenario's in deel 2 van dit rapport.

1.4 Bescherming van proefdieren in het algemeen en NHP's in het bijzonder

1.4.1 3V (3R) benadering en de beperkingen daarvan

Het gebruik van proefdieren in wetenschappelijk onderzoek is een onderwerp dat wereldwijd tot veel ethische, wetenschappelijke en maatschappelijke discussies leidt. Proefdieren zoals muizen, ratten, konijnen en zebravissen, worden veelvuldig in wetenschappelijk onderzoek gebruikt om inzicht te krijgen in biologische processen, ziektemechanismen en de veiligheid en effectiviteit van nieuwe behandelingen.

Het gebruik van proefdieren is in Nederland in toenemende mate gereguleerd om het welzijn van de proefdieren zoveel mogelijk te waarborgen. Deze regulering vloeit vaak voort uit Europese of internationale afspraken. Er zijn verschillende instanties betrokken rondom advies, vergunningverlening en toezicht. In bijlage 4 van dit rapport staat een uitgebreidere historische context van de regulering van proefdieronderzoek in het algemeen en dat van NHP's in het bijzonder.

In paragraaf 1.5 gaat de commissie nader in op de wettelijke kaders en de organisaties die daarbij betrokken zijn.

In de ethische toetsing die wordt uitgevoerd om proefdieronderzoek te rechtvaardigen, staan in de wetgeving in de meeste landen de zogenaamde 3V's (3R's) centraal. Deze principes zijn in 1959 voor het eerst voorgesteld[21]:

- *Replacement (Vervanging)*: Vervanging van dierproeven door alternatieve methoden, zoals computermodellen, celkweek en andere *in vitro* technieken. Alleen als alternatieve modellen niet mogelijk zijn zonder veel in te boeten aan de wetenschappelijke waarde van het onderzoek, is proefdieronderzoek toegestaan.
- *Reduction (Vermindering)*: Vermindering van het aantal dieren dat nodig is voor onderzoek door het gebruik van geavanceerde statistische methoden en studieontwerpen. Het aantal gebruikte proefdieren dient zoveel mogelijk beperkt te worden mits voldoende statistische power overgehouden wordt.
- *Refinement (Verfijning)*: Verbetering van de leefomstandigheden en methoden om het lijden van de dieren te minimaliseren, zoals betere huisvesting, verdoving, pijnbestrijding en postoperatieve zorg; en verbetering van de opzet van experimenten zoals het minimaliseren van belastende handelingen en de definitie van humane eindpunten (zie verderop in dit rapport).[22]

Ook de systematiek van de Nederlandse wetgeving en de achterliggende Europese Unie (EU)-richtlijn zijn gebaseerd op de 3V's.

Er zijn ook beperkingen aan de 3V benadering met het oog op het streven naar verminderen van het gebruik van proefdieren en het bevorderen van alternatieven. Het toepassen van de 3V's gebeurt namelijk op een *casus*-per-*casus* basis en heeft daardoor beperkte impact op de structurele vermindering van proefdiergebruik in de wetenschap. Dit was mede aanleiding voor het NCad om in 2016 het rapport "Transitie naar proefdiervrij onderzoek" uit te brengen, waarin streefbeelden werden voorgesteld voor de afbouw van dierproeven in Nederland voor fundamenteel en translationeel onderzoek.[23] Het uiteindelijke doel was om Nederland wereldwijd een leidende rol te geven in proefdiervrij onderzoek. Het rapport stelde voor om per onderzoeksgebied een routekaart op te stellen die gericht was op het afbouwen van het gebruik van proefdieren per onderzoeksgebied. Naar aanleiding van dezelfde rapportage is het programma TPI ingericht. In 2024 is vervolgens 124,5 miljoen euro geïnvesteerd in een nationaal Centrum voor Proefdiervrije Biomedische Translatie (CPBT), voorgesteld door het ministerie van LVVN (destijds LNV) en uitgevoerd door een kernconsortium van Universiteit Utrecht, UMC Utrecht, Hogeschool Utrecht en RIVM. In 2024 publiceerde het NCad een evaluatie van de transitiebenadering. Deze geeft aan dat bij de huidige streefbeelden onvoldoende de perspectieven van belangengroepen buiten de wetenschap zijn meegenomen.[24]

1.4.2 De bijzondere positie van NHP's

In 2022 registreerde toezichthouder Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) een totaal aantal van 492.380 dierproeven in Nederland; 91 hiervan werden uitgevoerd op NHP's, dus minder

[21] Russell en Burch, *The principles of humane experimental technique*.
[22] Buchanan-Smith e.a., 'Harmonising the Definition of Refinement'.
[23] NCad, 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie'.
[24] NCad, 'Evaluatie van het NCad advies "Transitie naar proefdiervrij onderzoek"'.

dan 0,02% van het totaal aantal uitgevoerde dierproeven.[25] Het onderzoek van de commissie richt zich exclusief op NHP's en dit betreft dus een zeer klein gedeelte van het totale proefdieronderzoek in Nederland en daarbuiten.

De bijzondere maatschappelijke aandacht voor onderzoek op NHP's is echter begrijpelijk door de emotionele en symbolische waarde die veelal aan apen wordt gehecht. NHP's lijken cognitief en sociaal veel op mensen, ze lijken aan autonomie te hechten en hebben toekomstgerichte projecten—zij krijgen daardoor in het maatschappelijk debat vaak een andere status dan andere proefdieren. In paragraaf 1.3 is uiteengezet dat er ook goede ethische gronden zijn om NHP's een aparte status te geven binnen het dierproevenbeleid. In de volgende paragraaf komt aan de orde hoe dit ook tot specifieke regelgeving heeft geleid.

NHP's zijn genetisch en fysiologisch nauwer verwant aan de mens dan andere proefdieren, waardoor ze voor sommige onderzoeksgebieden nog steeds een belangrijk model voor onderzoek naar menselijke ziekten zijn. Overigens betekent deze verwantschap niet dat NHP-modellen altijd de beste resultaten geven. De verwantschap is bovendien tegelijkertijd een bron van kritiek op het gebruik van NHP's in wetenschappelijk onderzoek.

De bijzondere positie van NHP's vertaalt zich ook naar de Nederlandse wetgeving. Dierproeven vereisen voorafgaande toestemming, maar anders dan bij andere diersoorten, regelt de Wod dat proeven op NHP's aan strengere voorwaarden moeten voldoen. Bovendien worden onderzoeksprojecten met NHP's, anders dan bij andere dierproeven het geval is, achteraf beoordeeld als extra waarborg. Ook zijn er aanvullende vereisten ten aanzien van het fokken en registreren. Dit wordt in de volgende paragraaf verder uitgewerkt.

1.5 Wet- en regelgeving voor het houden van NHP's en het doen van NHP-experimenten

1.5.1 Europese Unie (Dierproevenrichtlijn)

Binnen de EU is sprake van harmonisering in wet- en regelgeving, waardoor de wettelijke voorwaarden in alle EU-lidstaten overeenkomen. Buiten de EU is er geen geharmoniseerde regelgeving. Er bestaan buiten de EU geen internationale verdragen over dierproeven met NHP's. In veel landen zijn er wel nationale wetten en ethische richtlijnen die het gebruik van dieren in onderzoek reguleren.

In de Europese Unie worden dierproeven gereguleerd door de "Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes" (Richtlijn 2010/63/EU over de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt; hierna: Dierproevenrichtlijn). Deze wetgeving stelt strenge eisen aan de ethische beoordeling en de rechtvaardiging van dierproeven, de zorg voor de dieren, en de bevordering van alternatieve methoden om het gebruik van dieren te verminderen. Het doel is om het welzijn van de dieren te waarborgen en tegelijkertijd de

[25] NVWA, 'Zo doende 2022: Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit'. Een dierproef is het gebruik van één dier met een wetenschappelijk doel; projecten en experimenten omvatten meestal een aantal dierproeven. Het is mogelijk om een proefdier meer dan 1 maal te gebruiken voor een dierproef. Hierdoor ligt het werkelijk aantal gebruikte proefdieren lager dan het aantal verrichte dierproeven.

wetenschappelijke vooruitgang te bevorderen. Er zijn meerdere artikelen in de richtlijn specifiek gericht op NHP's.[26]

Deze richtlijn is in 2010 in werking getreden. Lidstaten zijn hieraan gebonden, maar een richtlijn heeft in tegenstelling tot een verordening geen rechtstreekse werking: lidstaten moeten deze eerst implementeren in nationale wet- en regelgeving. Bij deze implementatie kunnen verschillen tussen de landen ontstaan. Bij de implementatie mogen landen uitzonderingen bedingen: een aantal wettelijke 'nationale koppen' die al voor de invoering van de EU-richtlijn van kracht waren en blijven en die strenger zijn dan de EU-regelgeving. Voor Nederland gaat dat bijvoorbeeld om registratie, huisvesting, verzorging en het pas op latere leeftijd scheiden van het ouderdier bij NHP's. Na de implementatie in de Nederlandse nationale wet- en regelgeving in 2014 mag geen nieuw dierproevenbeleid meer worden ingevoerd dat strikter is dan de EU-richtlijn, om een gelijk Europees speelveld te bewaren.

Uit gesprekken van de commissie met onderzoekers is gebleken dat in Nederland zorgvuldige afwegingen worden gemaakt voordat toestemming voor een proef met NHP's wordt gegeven, terwijl in sommige andere Europese landen de procedure sneller verloopt.

De Europese richtlijn specificeert vier soorten wettelijk toegestaan onderzoek met NHP's.[27]

1. Fundamenteel onderzoek (basic research)
2. Translationeel of toegepast onderzoek (translational or applied research)
3. Regulatoir- en routine onderzoek voor de productie van geneesmiddelen (regulatory use and routine production)
4. Onderzoek ten behoeve van het behoud van de soort (research aimed at preservation of the species)

Uit de ALURES-database blijkt dat in Europa het grootste deel van het NHP-onderzoek voor rekening komt van regulatoir (categorie 3) onderzoek. In Nederland ligt dit anders: hier gebeurt vooral fundamenteel en translationeel onderzoek (categorie 1 en 2). De commissie richt zich daarom in dit rapport vooral op deze laatste twee soorten wetenschappelijk onderzoek met NHP's. Nederlandse farmaceutische bedrijven zullen—veelal in het buitenland—ook regulatoire NHP-onderzoek laten doen, maar dit valt buiten het gezichtsveld van de commissie.

In 1.5.4 wordt verder ingegaan op de Europese regulering van geneesmiddelen (registratie, veiligheidsonderzoek).

1.5.2 Nederlandse wet- en regelgeving (Wet op de dierproeven)

Nederland heeft sinds 2014 de Europese Dierproevenrichtlijn 2010/63/EU in de nationale wet- en regelgeving geïmplementeerd door middel van herziening van de Wod. De Dierproevenrichtlijn en de Wod hebben als criterium dat in beginsel *geen* dierproef mag worden uitgevoerd, *tenzij:*

- er zwaarwegende redenen zijn dit onderzoek te doen, en
- er voor het onderzoek geen geschikte vervangende methoden bestaan (art. 1 Wod), en
- het onderzoek wordt uitgevoerd door *vergunde instellingen* (art. 2, 3, 4, 6, 7, 8), en
- het onderzoek wordt uitgevoerd door bevoegd en bekwaam personeel (art. 9 en art. 13f2).

[26] European Parliament and Council, 'Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes'. Zie ook SCHEER, *Final Opinion on the Need for Non-Human Primates in Biomedical Research, Production and Testing of Products and Devices (Update 2017).*

[27] Deze vier *'legal types of research with NHPs'* kunnen worden afgeleid uit de combinatie van artikelen 5 en 8 van de Directive 2010/63/EU.

Voor NHP's gelden daarbovenop nog aanvullende vereisten. Volgens de Wod is NHP-onderzoek in principe verboden, tenzij[28]:

- Wetenschappelijk gemotiveerd wordt aangetoond dat het doel van de dierproef niet kan worden bereikt door het gebruik van andere dieren, **en**;
- Bij toegepast onderzoek: het onderzoek plaatsvindt met het oog op vermijding, voorkoming, diagnose of behandeling van gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende klinische aandoeningen bij de mens; **of**;
- Of er moet sprake zijn van fundamenteel onderzoek of onderzoek gericht op behoud van de soort (van de NHP).

De Wod stelt hiermee ruimere voorwaarden aan de toelaatbaarheid van NHP-onderzoek dan in de opdracht aan de commissie gebeurt, waarin sprake is van 'infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen' en 'levensbedreigende ziekten' als criteria om NHP-onderzoek toe te staan. In het volgende hoofdstuk komt de commissie hierop terug.

Bij de nationale implementatie van de Europese Dierproevenrichtlijn 2010/63/EU is meegenomen dat er in Nederland al vele jaren een kritisch debat plaats vond over de (on)wenselijkheid van dierproeven. Voor sommigen was de Wod een logisch en terecht gevolg van wat er al speelde, voor anderen ging de nationale implementatie niet ver genoeg in het terugdringen van dierproeven.

De nationale implementatie van 2010/63/EU kreeg in 2014 twee belangrijke pijlers. Er zijn twee vergunningen nodig voor het doen van een dierproef:

1. *Een instellingsvergunning*. Deze wordt door de onderzoeksinstelling of het -bedrijf aangevraagd bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Op grond van de Wod moeten instellingen aan diverse vereisten voldoen om voor een vergunning in aanmerking te komen. Zo moeten zij een Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) inrichten, die intern toezicht houdt op het dierenwelzijn en waar minimaal een onderzoeker in moet zitten. Daarnaast moeten zowel de onderzoekers als dierproefverzorgers zelf vergunningen hebben om met de proefdieren te mogen werken, met specifieke bevoegdheid en bekwaamheid. De NVWA houdt toezicht op de instellingsvergunninghouders via inspectiebezoeken, zowel aangekondigd als onaangekondigd. Aantallen dierproeven worden per vergunninghouder en per kalenderjaar doorgegeven aan de NVWA.[29]
2. *Een projectvergunning*. Voorafgaand aan elke dierproef moet een onderzoeker, gelieerd aan een instelling met een instellingsvergunning, een projectvergunning aanvragen bij de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Voordat een onderzoeker een projectvergunning aanvraagt, neemt deze contact op met de IvD binnen de instelling. Indien het projectvoorstel door de IvD is goedgekeurd, gaat dit door naar de CCD. Zij bepalen of het nut en de noodzaak van de dierproef voldoende opwegen tegen het ongerief voor de dieren, en of er geen alternatieve methoden beschikbaar zijn of methoden die minder belastend zijn voor de dieren. Ook het aantal proefdieren wordt afgewogen: het doel is om zo min mogelijk dieren te gebruiken, maar het onderzoek en de resultaten moeten voldoende betrouwbaar en relevant zijn, zodat het onderzoek statistische zeggingskracht heeft. De Dierexperimentencommissie (DEC) speelt een belangrijke adviserende rol in dit proces (zie ook hierna). De DEC bestaat net als de CCD uit deskundigen op het gebied van dierethiek, diergezondheid, alternatieve wetenschappelijke methoden en ander onderzoek. De DEC beoordeelt of het experiment voldoet aan de wettelijke en ethische eisen en geeft een positief of negatief advies aan de CCD. Dit advies vormt een belangrijk element in de

[28] Wet op de Dierproeven (Wod). 10e lid 2 en 1c
[29] NVWA, 'Zo doende 2022: Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit'.

besluitvorming door de CCD. Pas als het belang van het onderzoek, naar het oordeel en verwachting van de CCD, zwaarder weegt dan het ongemak voor de dieren, wordt de projectvergunning verstrekt, die maximaal vijf jaar geldig is. Voordat de onderzoeker aan zijn experiment kan beginnen, moet ook nog een gedetailleerd werkprotocol voorgelegd worden aan de IvD. Dit plan omvat onder andere het aantal benodigde dieren, een inschatting van het ongerief en een omschrijving van de omstandigheden waaronder het lijden van een proefdier actief wordt beëindigd of verminderd door middel van euthanasie of beëindiging van het experiment.[30] Na afloop van het experiment wordt het daadwerkelijke leed vastgesteld en geregistreerd. Tijdens langdurige experimenten wordt het leed gemonitord door institutionele dierverzorgers.

Om de zorgvuldigheid van toetsing en toezicht nog verder te versterken zijn er verschillende autoriteiten en adviesorganen in het leven geroepen.:

- Het NVWA verleent als toezichthouder instellingsvergunningen voor dierproeven en controleert of instellingen volgens de regels werken.[31]
- IvD's houden intern toezicht op de manier van uitvoeren van dierproeven en letten daarbij specifiek op dierenwelzijn en de navolging van de 3V's binnen de instelling. Elke instelling die een vergunning heeft om proefdieronderzoek te mogen doen is verplicht om een IvD in te stellen.
- De CCD is de overkoepelende autoriteit die verantwoordelijk is voor het verlenen van vergunningen voor dierproeven in Nederland. De CCD beoordeelt de projectaanvragen op ethische en wetenschappelijke gronden. De CCD is een zelfstandig bestuursorgaan dat valt onder het ministerie van LVVN (destijds LNV).
- DEC's zijn vaak, maar niet noodzakelijk, gelieerd aan onderzoeksinstellingen en geven advies aan de CCD over een vergunningaanvraag. De hoofdtaak is het ethisch toetsen van aanvragen voor dierproeven. Hierbij hoort een beoordeling of het belang van een project opweegt tegen het ongerief bij dieren, een zogenaamde schade-batenanalyse. De DEC geeft hierover een positief of negatief advies.[32]
- Daarnaast is er het NCad, een adviesorgaan onder het ministerie van LVVN (voorheen LNV), dat gevraagd en ongevraagd advies geeft aan de minister van LVVN (voorheen LNV), de CCD en IvD's over de aanschaf, fok, huisvesting, verzorging en het gebruik van dieren in experimenten. Daarbij is het vervangen, verminderen en verfijnen van dierproeven het uitgangspunt.[33]

De aanvraagprocedure voor NHP-experimenten verloopt hetzelfde als bij andere dierproeven zoals hierboven omschreven. Daarenboven bepaalt de Wod dat bij onderzoeken die gepaard gaan met ernstig ongerief, bij alle NHP's moet worden voldaan aan bijzondere voorwaarden, ook wel aangeduid als de 'Beoordeling achteraf'. In de 'Beoordeling achteraf' geven onderzoekers informatie over[34]:

- of de doelen van het project werden behaald;
- welke mate van ongerief de dieren hadden;
- hoeveel proefdieren zijn gebruikt;
- welke soorten proefdieren zijn gebruikt;

[30] IvD Utrecht, 'Humane eindpunten'.
[31] NVWA, 'Dierproeven voor onderzoek'.
[32] CCD, 'Centrale Commissie Dierproeven'.https://www.centralecommissiedierproeven.nl/
[33] NCad, 'Nationaal Comité advies dierproevenbeleid'. https://www.ncadierproevenbeleid.nl
[34] CCD, 'Aanvraagformulier projectvergunning'.

- welke toepassingen kunnen bijdragen tot het verder in praktijk brengen van de vereiste vervanging, vermindering en verfijning.

Het is goed om op te merken dat er ook kritische geluiden bestaan dat de huidige ethische beoordeling van proefdieronderzoek nog strikter zou moeten. Bij een vergunningsaanvraag is nu namelijk geen systematische bespreking van de toepassing van de 3V's vereist of een systematische literatuuranalyse van de onderzoeksvraag ter onderbouwing van de keuze voor een diermodel.

Bij dierproeven en in het bijzonder proeven met NHP's wordt transparantie over de onderzoekspraktijken extra belangrijk geacht. Zo publiceren de NVWA en de CCD-jaarverslagen om inzicht te geven in de trends, aantallen en typen dierproeven die uitgevoerd worden in Nederland. Een belangrijke stap in het bevorderen van de transparantie was de introductie van de Niet-Technische Samenvatting (NTS). De NTS is een onderdeel van de projectvergunningaanvraag voor dierproeven en heeft als doel het publiek te informeren over de aard en het doel van het onderzoek. Deze worden op de website van de Europese Commissie gepubliceerd in de ALURES-database.[35]

1.5.3 Ongerief voor dieren

De DEC's en CCD beoordelen aanvragen voor projectvergunningen op basis van een schade-batenanalyse. Dit houdt in dat de potentiële voordelen van het onderzoek worden afgewogen tegen het ongerief dat de dieren tijdens het onderzoek naar verwachting zullen ondervinden.[36] In de context van dierproeven verwijst 'ongerief' naar elke aantasting van het welzijn van een dier, zoals pijn, lijden, angst, of tijdelijke of blijvende schade. Ethisch verantwoord wetenschappelijk onderzoek vereist dat onderzoekers zich bewust zijn van dit ongerief en zich inspannen om het zoveel mogelijk te beperken. Het uitvoeren van een schade-batenanalyse is overigens geen eenvoudige zaak die met een eenvoudige rekensom gemaakt kan worden—zo worstelt de CCD met de vraag "wat minder erg is: meer dieren met minder ongerief of minder dieren met meer ongerief." [37]

De mate van ongerief bepaalt ook of een onderzoek valt onder de definitie van een dierproef volgens de wet. Een onderzoek kwalificeert als een dierproef als het dier daarbij evenveel of meer pijn, lijden, angst of blijvende schade ervaart dan bij het inbrengen van een naald volgens goed diergeneeskundig vakmanschap.[38] Dit geldt voor alle dieren die de capaciteit hebben om pijn te ervaren. Dit is inclusief het gebruik van dieren in het laatste deel van de dracht voor hun geboorte of het uit het ei breken en bij het genereren van en fokken met genetisch gewijzigde dieren als dat gepaard gaat met ongerief.[39] Ook het doden van dieren om hun organen, weefsels of lichaamsvloeistoffen te gebruiken valt onder de bescherming van de Wod.[40]

Voorbeelden van ongerief in dierproeven zijn dus:

- Fysiek ongemak: variërend van tijdelijk ongemak zoals bloedafname, tot aanhoudende pijn door chirurgische ingrepen of herhaalde blootstelling aan stoffen.
- Stress en angst: ontstaat door manipulatie, isolatie, transport of blootstelling aan onbekende omgevingen.

[35] Europese Commissie, 'ALURES'. Tot 2021 op de website van de CCD, 'Onderzoekssamenvatting (NTS)'.
[36] NCad, 'Inschatten van Cumulatief Ongerief.' NCad, 'Zienswijze: Afwegingskader voor het Prioriteren van Dierproeven voor Vervanging'.
[37] NCad, 'Verslag digitale bijeenkomst CCD/NCad 28-09-2020'.
[38] CCD, 'Wetten en regels'.
[39] CCD, 'Herziene handreiking "Het genereren, fokken, genotyperen, monitoren en houden van genetisch gewijzigde dieren"'.
[40] Ook het fokken van dieren voor wetenschappelijk onderzoek (als proefdier) valt onder de bescherming van de Wod.

- Beperkte bewegingsvrijheid: dieren worden soms beperkt in kooien of houders, wat ongerief kan veroorzaken als dit niet aansluit bij hun natuurlijke gedragsbehoeften.
- Sociaal ongerief: sociale dieren kunnen lijden als zij gescheiden worden van soortgenoten of wanneer hun sociale interacties worden beperkt.

Om het ongerief te minimaliseren, moeten onderzoekers verschillende maatregelen nemen, zoals:

- Goede huisvestingsomstandigheden: zorg voor voldoende ruimte, klimaatbeheersing en hygiëne.
- Omgevingsverrijking: bied sociale interactie, fysieke en cognitieve verrijking, zoals klimrekken en speeltjes.
- Pijnbestrijding en anesthesie: gebruik pijnstillers en verdovingsmiddelen om pijn voor, tijdens en na procedures te minimaliseren.
- Goede trainingsprotocollen: volg richtlijnen om stress en angst te verminderen.
- Regelmatige monitoring: herken in vroeg stadium tekenen van stress, pijn, of ongemak en tref aanpassing(en).
- Verfijning van experimenten: gebruik de minst invasieve technieken en beperk de duur van procedures.

Om een inschatting te kunnen maken van de mate van ongerief, maakt de EU-verordening onderscheid in verschillende categorieën[41]:

- Licht: een korte periode van lichte pijn, angst of lijden (bijv. een injectie of een korte periode van honger).
- Matig: langdurig lichte pijn of kortdurend matige pijn (bijv. chemotherapie of herstel na een operatie).
- Ernstig: langdurige matige pijn of ernstige pijn (bijv. langdurige infectiestudies bij apen met ernstige ziekten).
- Terminaal: dieren worden onder algehele anesthesie gebracht en aansluitend gedood.

Om te kunnen inschatten in welke categorie het ongerief valt, zijn verschillende factoren van belang zoals het soort proefdier, het natuurlijke gedrag en de impact van de procedure. Ook wordt cumulatief ongerief (de opstapeling van meerdere vormen van ongerief) meegenomen in de beoordeling, wat kan leiden tot een hogere categorie van ongerief.[42]

Ook kan een dier worden gedood of uit een experiment worden gehaald, om te voorkomen dat het dier meer ongerief ervaart dan het maximaal ingeschatte ongerief. Dit wordt in het jargon het ‘humane eindpunt’ genoemd. Bij het indienen van een aanvraag voor een projectvergunning moet de aanvrager aangeven of het mogelijk is dat er zich omstandigheden voordoen waarbij humane eindpunten toegepast moeten worden om verder lijden van de dieren te voorkomen. Volgens de formulieren voor de aanvraag van een projectvergunning zijn er drie redenen om een experiment vroegtijdig te beëindigen (humane eindpunten):

1. Het ongerief van een dier overschrijdt de in het project beschreven, toegestane bovengrens.
2. Het wetenschappelijke eindpunt van het experiment is bereikt (bijv. een vooraf bepaalde tumorgrootte).

[41] Wet op de Dierproeven (Wod).
[42] NCad, ‘Inschatten van Cumulatief Ongerief.’

3. Het wetenschappelijk eindpunt kan niet meer worden bereikt (bijv. door verstoring van verschijnselen in het dier).[43]

In gevallen waar een humaan eindpunt is bereikt, kan het dier worden gedood, of kan het experiment worden aangepast om ongerief te verminderen zonder het dier te doden. Als sterfte als eindpunt wordt gehanteerd, moet in de projectvergunningsaanvraag worden onderbouwd waarom humane eindpunten niet mogelijk zijn en welke maatregelen worden genomen om negatieve effecten te minimaliseren.

1.5.4 Industrie en de regulering van geneesmiddelen

De Europese Unie heeft de ontwikkeling van geneesmiddelen en de klinische studies voor het onderzoeken van de werking van medicijnen gereguleerd.[44] Dit is in Nederland uitgewerkt in de Geneesmiddelenwet en de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.[45] Deze wetten vormen de juridische achtergrond waartegen de discussie over dierproeven en NHP's zich afspeelt.

NHP's spelen een belangrijke rol bij het ontwikkelen en reguleren van geneesmiddelen—niet zozeer in termen van aantallen NHP's, maar omdat ze op een aantal kritische momenten in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen vooralsnog onmisbaar worden geacht. Over deze onmisbaarheid is overigens geen algehele overeenstemming, zoals de commissie in dit rapport zal bespreken. Vooral het testen in het kader van de zogenaamde safety pharmacology—het onderzoek dat zich richt op de veiligheid op korte en lange termijn (o.a. herhaalde-dosis-toxiciteit) en bij bepaalde risicogroepen (o.a. voortplantingstoxicologie)—behoren NHP-experimenten al vele jaren tot het vaste repertoire dat door geneesmiddelontwikkelaars worden uitgevoerd. Dat geldt met name voor biologische geneesmiddelen (bijvoorbeeld monoclonale antilichamen[46]), vaccins en gentherapie. In Nederland worden dergelijke experimenten uitgevoerd door het BPRC, maar bedrijven in Nederland maken ook gebruik van NHP-faciliteiten in het buitenland, waaronder China. (Ook bij het uitvoeren van het wettelijk verplicht veiligheidsonderzoek naar geneesmiddelen en medische materialen spelen NHP's nog steeds een rol, hoewel dergelijk onderzoek niet in Nederland plaatsvindt; zie ook paragraaf 1.5.1 van dit rapport. In het BPRC wordt geen regulatoironderzoek met NHP's gedaan naar de toxicologie van chemische stoffen, vaccins en geneesmiddelen; en voor zover de commissie kan zien ook niet elders in Nederland.) De farmaceutische industrie doet deze experimenten deels omdat zij de verschillende internationale regulatoire richtlijnen (bijvoorbeeld van het Europese Medicijn Agentschap (EMA), de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), of de Japanse Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) zo interpreteren dat NHP's noodzakelijk zijn, waarbij ook meespeelt dat ze inschatten dat ervan afwijken een risicovol traject betekent voor de goedkeuring van hun registratiedossiers.[47] De industrie zou in principe wetenschappelijk gemotiveerde alternatieven voor NHP's kunnen gebruiken, maar de acceptatie daarvan door de registratieautoriteiten vraagt veel tijd en energie, aan beide kanten, en de uitkomst van dat proces is ongewis.

[43] CCD, 'Aanvraagformulier projectvergunning'.
[44] Europese Commissie, Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau. Europese Commissie, Verordening (EU) Nr. 536/2014 van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG.
[45] Geneesmiddelenwet; Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.
[46] Zie bijvoorbeeld: Brennan e.a., 'Safety testing of monoclonal antibodies in non-human primates'.
[47] Voor een overzicht van de internationale regelgeving, zie Bayne, Hau, en Morris, 'The Welfare Impact of Regulations, Policies, Guidelines, and Directives and Nonhuman Primate Welfare'.

Tegelijkertijd is er wereldwijd al geruime tijd een debat gaande over de noodzaak en toegevoegde waarde van NHP's bij de ontwikkeling en regulering van geneesmiddelen. De 3V principes worden breed gedeeld. Industrie en registratieautoriteiten zoeken elkaar op en werken onder meer ook samen in Europese consortia, met als doel het gebruik van NHP's te verminderen. Daarin is sinds de SARS-CoV-2-pandemie een versnelling zichtbaar. Tijdens de pandemie werden er voor de ontwikkeling van vaccins steeds meer NHP's gebruikt (ook in Nederland bij het BPRC), stopte China met de export van NHP's, ontstonden er wereldwijd tekorten aan NHP's en namen de kosten van NHP-experimenten sterk toe.[48]

Al deze factoren samen zorgden voor een urgentie, binnen zowel de industrie als de registratieautoriteiten, om naar alternatieven voor NHP's te zoeken. Niet alleen in termen van aantallen maar ook wat betreft de doelmatigheid van de experimenten. De tekorten leidden immers ook tot suboptimaal gebruik van NHP's—kleine studies met lage statistische power en een rem op het repliceren van experimenten. De FDA ging zelfs zover om in 2022 testen met NHP's bij de ontwikkeling van SARS-CoV-2-vaccins te ontmoedigen en onder voorwaarden vervanging door gebruik van andere dierexperimenten toe te staan.[49] Deze maatregel werd ook geholpen door het feit dat bij een aantal SARS-CoV-2-vaccins gebruik werd gemaakt van reeds bekende vaccinplatforms (onder andere van Ebola), waarvan al veel veiligheidsdata bekend waren.[50] Na de COVID-19 pandemie trok de FDA deze versoepeling van de regels overigens weer in.[51]

Van een afstand beschouwd lijken industrie en autoriteiten elkaar in een houdgreep vast te hebben.[52] Geneesmiddelontwikkeling is belangrijk voor de wereld. Een wereld waar ingeslepen procedures en dominante actoren sterk bepalend zijn. Hoewel Nederland daarin slechts een beperkte directe rol heeft, stimuleert het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) al vele jaren onderzoek naar nut en noodzaak van het gebruik van NHP's.[53] Samen met academische onderzoekers, collega-registratieautoriteiten in Europa en daarbuiten, en de industrie worden vragen beantwoord over de translationele waarde van NHP's en welke mate van bewijslast nu echt iets bijdraagt aan een grotere veiligheid van geneesmiddelen, en of NHP's daarbij wel noodzakelijk zijn. Maar ook wordt voortdurend gereflecteerd op de vraag aan welke criteria (gebruikscontext, geschiktheid voor het beoogde doel) NAM's zouden moeten voldoen om internationaal (door de International Council for Harmonisation (ICH), EMA, FDA, of PMDA) geaccepteerd te worden.[54] Dergelijke initiatieven worden steeds meer omarmd en ondersteund met fondsen, binnen en buiten Nederland.[55] Uit gesprekken met deskundigen concludeert de commissie dat er een steeds kritischere houding ten aanzien van NHP's is bij autoriteiten die klinisch onderzoek reguleren, zoals in Europa bij de EMA en in Nederland bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Of NHP's een wetenschappelijke meerwaarde hebben hangt nauw samen met het product dat in ontwikkeling is. Als het werkingsmechanisme, de farmacologie, goed begrepen wordt, is de noodzaak voor experimenten op NHP's heel klein, volgens deskundigen die de commissie gesproken heeft.

[48] Brown en Wange, 'Considerations Regarding the Use of Nonhuman Primates in Assessing Safety Endpoints for Pharmaceuticals'.
[49] FDA, 'Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising From the COVID-19 Pandemic; Guidance for Industry; Availability'.
[50] Zie ook paragraaf 2.1.1 van dit rapport.
[51] Brown en Wange, 'Considerations Regarding the Use of Nonhuman Primates in Assessing Safety Endpoints for Pharmaceuticals'.
[52] Harrell e.a., 'Endeavours Made by Trade Associations, Pharmaceutical Companies and Regulators in the Replacement, Reduction and Refinement of Animal Experimentation in Safety Testing of Pharmaceuticals'.
[53] Meer e.a., 'The Ability of Animal Studies to Detect Serious Post Marketing Adverse Events Is Limited'.
[54] Zie bijvoorbeeld: Meer e.a., 'The Value of Non-Human Primates in the Development of Monoclonal Antibodies'. Prior e.a., 'Exploring Greater Flexibility for Chronic Toxicity Study Designs to Support Human Safety Assessment While Balancing 3Rs Considerations'.
[55] ZonMw, 'Meer kennis met minder dieren: stuwende kracht in de transitie naar proefdiervrije innovaties'.

Ondanks al deze inspanningen om NAM's te ontwikkelen en regelgeving omtrent veiligheidsonderzoek van geneesmiddelen en medische materialen tegen het licht te houden, blijft er zowel van de kant van de industrie als de autoriteiten één gemeenschappelijk geluid doorklinken: er gebeurt veel, maar het veld is nog erg versnipperd en het onderzoek is beperkt gericht op substantiële verandering binnen afzienbare tijd.[56] Hoewel er brede consensus is dat dit anders moet, worden NHP's vooralsnog in het regulatoire systeem door veel onderzoekers als onmisbaar beschouwd, vooral voor biologische geneesmiddelen, vaccins en gentherapie.[57] De verwachte toename van de ontwikkeling van deze producten in de komende jaren zal de vraag naar NHP's zelfs doen toenemen. Er wordt aan beide kanten gepleit voor meer dialoog en afstemming (harmonisatie van regelgeving) om NAM's sneller en meer geaccepteerd te krijgen. Nederland, met name het CBG, is een belangrijke katalysator van deze ontwikkeling. Ook binnen de EMA staat het onderwerp van de NHP-experimenten op de agenda.[58] ICH wordt gezien als een belangrijk platform om hieraan de noodzakelijke wereldwijde impact te geven.[59]

[56] Ook door de (farmaceutische) industrie worden veel activiteiten ontplooid om proefdier- en NHP-gebruik te verminderen. Zie bijvoorbeeld de website van de European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: efpia, 'Putting Animal Welfare Principles and 3Rs into Action - European Pharmaceutical Industry Report - 2022 Update'.
[57] Het is dan wel belangrijk dat vergunningverleners goede onderbouwing vragen van de noodzaak van NHP-onderzoek, bijvoorbeeld door systematische literatuuranalyses: Sievers, Wieschowski, en Strech, 'Investigator Brochures for Phase I/II Trials Lack Information on the Robustness of Preclinical Safety Studies'. Wieschowski e.a., 'Preclinical Efficacy Studies in Investigator Brochures'.
[58] Binnen de EMA is een 'drafting group' bezig met een studie naar mogelijke alternatieven voor NHP-experimenten. De resultaten van dit werk zullen vermoedelijk in de loop van 2025 worden gepubliceerd.
[59] Zie bijvoorbeeld: ICH, 'S11 Nonclinical safety testing in support of development of pediatric pharmaceuticals—Guidance for Industry'.

2 Toepassing NHP-experimenten

2.1 Wetenschappelijke relevantie

De taak van de commissie is te onderzoeken of het mogelijk is het aantal proeven op niet-humane primaten verder te verlagen, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie het belang van NHP-modellen voor onderzoek naar volksgezondheidsbedreigende infectieziekten en levensbedreigende ziekten. Daarbij is een nadere begripsbepaling noodzakelijk van 'infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen' en 'levensbedreigende ziekten' omdat deze begrippen in de opdracht aan de commissie worden gebruikt maar *niet* in de Wod staan. De wet kent op dit moment een ruimere definitie van ziekten waarvoor NHP-experimenten in beginsel zijn toegestaan, zoals in het vorige hoofdstuk is beschreven. De Wod bepaalt dat NHP's in beginsel niet als proefdier mogen worden gebruikt, tenzij er voor het onderzoek geen alternatieve methoden voor handen zijn en dit onderzoek bijdraagt aan de vermijding, voorkoming, diagnose of behandeling van gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende klinische aandoeningen bij de mens. Deze definitie is breder dan alleen pandemische en levensbedreigende ziekten. De commissie verwijst in het vervolg van dit rapport niet meer naar de brede aanduiding van gezondheidsondermijnende aandoeningen, maar verkent de mogelijkheden om als criteria 'infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen' en 'levensbedreigende ziekten' toe te passen. Het is zinvol deze striktere criteria voor de toelating van NHP's te onderzoeken, omdat deze geïmplementeerd zouden kunnen worden zonder in strijd te zijn met de Wod of de daarachterliggende EU Dierproevenrichtlijn—namelijk door voorwaarden te stellen aan de financiering van het BPRC.

2.1.1 Volksgezondheid bedreigende infectieziekten en het belang van NHP-onderzoek

Een infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt, kan worden gedefinieerd als een ziekte die wordt veroorzaakt door micro-organismen, zoals bacteriën, virussen, parasieten of schimmels, en die een aanzienlijk risico vormt voor de gezondheid van een groot aantal mensen in een specifieke populatie of geografische regio. Deze ziekten kunnen zich over het algemeen snel verspreiden en kunnen leiden tot ernstige gezondheidsproblemen en mogelijk overlijden. In Nederland coördineert het Centrum voor infectieziektebestrijding (Cib) van het RIVM de bestrijding van infectieziekten.[60]

Kenmerken van een infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt zijn[61]:

- *Hoge besmettelijkheid*: De ziekte kan gemakkelijk van mens tot mens, van dier tot dier, van dier tot mens en andersom, worden overgedragen waardoor snelle verspreiding mogelijk is.
- *Potentieel voor ernstige gevolgen*: De ziekte kan leiden tot ernstige gezondheidscomplicaties, waaronder ziekenhuisopname, blijvende schade of overlijden.
- *Beperkte of geen immuniteit in de bevolking*: Mensen hebben weinig of geen immuniteit tegen de veroorzakende ziekteverwekker, wat kan bijdragen aan de snelle verspreiding van de infectie.

[60] RIVM, 'Infectieziektenbestrijding'.
[61] Analistennetwerk Nationale Veiligheid, 'Themarapportage infectieziekten'. Giessen, Giessen, en Braks, 'Emerging zoonoses: Early warning and surveillance in the Netherlands'.

- *Maatschappelijke ontwrichting*: De ziekte kan leiden tot verstoring van normale maatschappelijke activiteiten, waaronder gezondheidszorgsystemen, economieën en het dagelijks leven. Dit hoeft geen natuurlijke oorzaak te hebben, maar de ontwrichting door een infectieziekte kan ook beoogd worden door een vijandige actor.[62]

Voorbeelden van infectieziekten die de volksgezondheid kunnen bedreigen zijn pandemische griep, ernstige uitbraken van andere virale infecties zoals SARS-CoV-2 en Ebola, endemische ziekten zoals mazelen, polio, RSV (respiratoir syncytieel virus), malaria, dengue, en '*emerging infections*' zoals zika, WNV (West Nile virus) en mpox. Het beheersen van dergelijke infectieziekten vereist snelle respons, internationale samenwerking en doeltreffende volksgezondheidsmaatregelen. Mede door de toename van de wereldwijde mobiliteit van de mens, invasie van habitat van dieren door de mens, en klimaatverandering, kunnen er nieuwe infectieziekten ontstaan die op dit moment nog niet bekend zijn en verspreiden infectieziekten zich naar gebieden waar zij eerder niet voorkwamen.

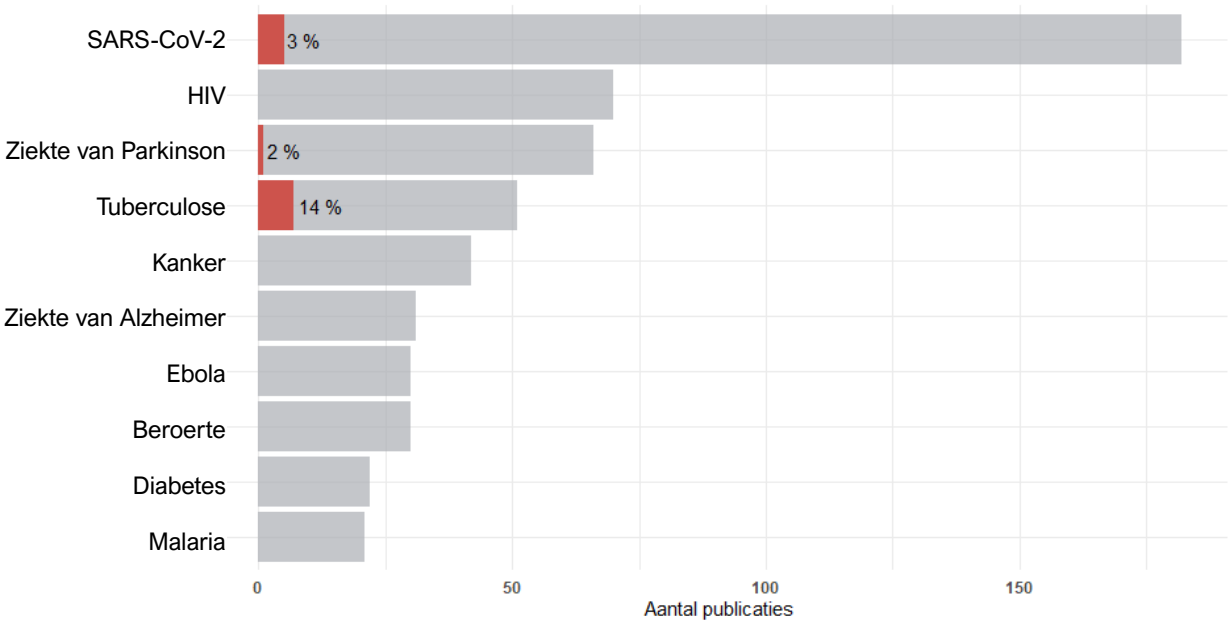
Bij wetenschappelijk onderzoek naar infectieziekten spelen NHP's volgens sommigen een cruciale rol, omdat hun immuunsysteem van alle dieren het best vergelijkbaar is met dat van de mens, waardoor ze het meest geschikt worden geacht voor het testen van vaccins en medicatie.[63] NHP-onderzoek wordt uitgevoerd in de preklinische fase van vaccinontwikkeling, waarbij de veiligheid en effectiviteit van kandidaatvaccins worden onderzocht voordat deze op mensen worden getest. Dit wordt door de EMA en CBG vereist voor het identificeren van potentiële bijwerkingen en de optimale dosering.[64] Verder gaat het bij infectieziekteonderzoek niet alleen over vaccinontwikkeling, maar ook over onderzoek naar de ziekte zelf (pathogenese studies) en over welke behandelingen mogelijk zijn. Een infectieziekte is vaak een multi-orgaan probleem (luchtwegen, hersenen, maag-darm kanaal, in combinatie met het afweersysteem). Door het beperkte 'gastheerbereik' van ziekteverwekkers kan dat soms alleen in diersoorten die verwant zijn aan de mens onderzocht worden. Er moet echter ook worden opgemerkt dat er belangrijke verschillen bestaan tussen NHP's en mensen die de vertaalbaarheid van NHP-onderzoek kunnen beperken.[65]

Het BPRC doet in Nederland onderzoek naar infectieziekten als malaria, HIV, tuberculose en nieuwe infectieziekten, naar auto-immuunziekten als reumatoïde artritis en multiple sclerose, en naar het voorkomen van afstotingsverschijnselen bij orgaantransplantaties. Uit de studie die de commissie heeft laten uitvoeren naar internationale, wetenschappelijke publicaties is te zien dat Nederland een belangrijke rol speelt in NHP-onderzoek naar tuberculose (sinds 2019 betrokken bij 14% van het wereldwijde tuberculoseonderzoek met NHP's). In figuur 1 is een overzicht gegeven van de ziekten waarvoor sinds 2019 NHP-onderzoek wordt uitgevoerd. In al deze artikelen wordt over de nieuwe medicijnen en vaccins gerapporteerd, maar vaak ook over onderzoek naar de onderliggende fundamentele processen.[66]

Uit de internationale literatuur van NHP-onderzoek in de periode 2020 tot 2024 blijkt dat SARS-CoV-2 het academisch onderzoek met NHP's in die periode domineerde (figuur 1).[67] Uit de aantallen publicaties kan geconcludeerd worden dat het aantal NHP-studies wereldwijd de afgelopen zes jaar

[62] EMA, 'EMA Guidance Document on the Use of Medicinal Products for Treatment and Prophylaxis in Case of Exposure to Biological Agents Used as Weapons of Terrorism, Crime or Warfare'.
[63] Zie bijvoorbeeld De Swart, 'Measles'. Estes, Wong, en Brenchley, 'Nonhuman Primate Models of Human Viral Infections'.
[64] EMA, 'Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues'.
[65] Ferreira e.a., 'Translatability of Preclinical to Early Clinical Tolerable and Pharmacologically Active Dose Ranges for Central Nervous System Active Drugs'. NCad, 'Streefbeeld voor proefdiervrije innovaties in de immunologie'.
[66] KNAW, 'Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut of Noodzaak?'
[67] Zie bovendien: Albrecht e.a., 'COVID-19 Research'. Genzel e.a., 'How the COVID-19 Pandemic Highlights the Necessity of Animal Research'. Maar zie ook: Ritskes-Hoitinga, 'Medical Regulators'.

redelijk stabiel was, maar dat er tijdens de SARS-CoV-2-pandemie een significante piek optrad. NHP's zijn, net als mensen, namelijk bevattelijk voor SARS-CoV-2. De vergunningen voor NHP-onderzoek voor vaccinontwikkeling werden door de CCD versneld verleend. In een periode van slechts één jaar werden meerdere vaccins tegen deze infectieziekte ontwikkeld en goedgekeurd door de EMA. Dit kon plaatsvinden doordat in korte tijd internationale wetenschappelijke samenwerkingen waren opgezet tussen onderzoeksgroepen met verschillende expertises. Het BPRC, het Erasmus MC, het Leids Universitair Medisch Centrum en andere Nederlandse universiteiten hebben een rol gespeeld in het testen van verschillende SARS-CoV-2-vaccins en droegen hiermee bij aan de internationale inspanningen voor veilige en effectieve vaccins tegen SARS-CoV-2.[68] Deze zijn van groot belang geweest voor het verminderen van sterfte en langetermijngevolgen, en voor het kunnen afbouwen van maatregelen om de verspreiding van SARS-CoV-2 tegen te gaan. [69]



Figuur 1 Overzicht van wereldwijd (grijs) en Nederlands (rood) NHP-onderzoek per ziektegebied vanaf 2019 tot 2024 (op basis van aantallen wetenschappelijke publicaties).

Er is echter ook wetenschappelijke twijfel aan de noodzaak van het gebruik van NHP's voor het ontwikkelen van SARS-CoV-2-vaccins.[70] Deze kritiek betreft de vraag of NHP-onderzoek wel echt zo belangrijk is geweest, aangezien parallel aan NHP-studies (en niet erna) al SARS-CoV-2- vaccins in mensen werden getest. Bij de ontwikkeling van de BioNTech/Pfizer- en Moderna-vaccins is in sterke mate vertrouwd op eerder verkregen data uit onderzoek in NHP's en mensen betreffende andere vaccinplatforms zoals voor Ebola, waarvan al veel veiligheidsdata bekend waren.[71] De relatief nieuwe

[68] Solforosi e.a., 'Immunogenicity and Efficacy of One and Two Doses of Ad26.COV2.S COVID Vaccine in Adult and Aged NHP'. Rockx e.a., 'Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model'. McDonald e.a., 'Comparative Systematic Review and Meta-Analysis of Reactogenicity, Immunogenicity and Efficacy of Vaccines against SARS-CoV-2'.
[69] Koopman e.a., 'Imaging the Immune Sequelae of Infection with SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates by Using Two Nanobody PET-Tracers'. Nieuwland e.a., 'Longitudinal Positron Emission Tomography and Postmortem Analysis Reveals Widespread Neuroinflammation in SARS-CoV-2 Infected Rhesus Macaques'. Philippens e.a., 'Brain Inflammation and Intracellular α-Synuclein Aggregates in Macaques after SARS-CoV-2 Infection'.
[70] Ritskes-Hoitinga, Barella, en Kleinhout-Vliek, 'The Promises of Speeding Up'.
[71] Albrecht e.a., 'COVID-19 Research'. Wolf e.a., 'Applying Lessons from the Ebola Vaccine Experience for SARS-CoV-2 and Other Epidemic Pathogens'.

techniek van mRNA vaccins werd al sinds de jaren 90 onderzocht, en de eerste mRNA vaccins voor prostaatkanker en MERS zijn in 2013 goedgekeurd.[72] Critici beargumenteren daarom dat een 'weight-of-evidence' benadering gebruikt had kunnen worden om te bepleiten dat NHP-experimenten niet meer nodig waren voor de ontwikkeling van SARS-CoV-2 vaccins.[73] De weight-of-evidence benadering is een methode om de kracht en betrouwbaarheid van wetenschappelijk bewijs te beoordelen door verschillende bronnen van bewijs te combineren en te wegen. De EMA staat toe dat in voorkomende gevallen hiermee kan worden bepleit dat de al bestaande data en bewijzen voldoende zijn voor de beoordeling van een medicijn en dat NHP-experimenten dus niet nodig zijn. Tot op zekere hoogte is dit dus ook gebeurd tijdens de pandemie en werden grote klinische studies in mensen versneld (en parallel aan onderzoek in NHP's) toegestaan en werd gestart met grootschalige vaccinproductie voordat alle testresultaten bekend waren.[74]

Maar NHP's hebben desondanks een belangrijke rol gespeeld in de versnelde ontwikkeling van de SARS-CoV-2 vaccins. Zo zijn er belangrijke NHP-experimenten gedaan naar dosis-optimalisatie en de boost-strategie, naar veiligheidscontroles zoals bijvoorbeeld het in kaart brengen van het risico dat T-helper cellen een vaccin-geassocieerde versterkte luchtwegziekte zouden kunnen veroorzaken, en experimenten om de effectiviteit tegen verschillende virusvarianten te kunnen voorspellen.[75] Het is achteraf lastig in te schatten hoe de ontwikkelingen van de vaccins zouden zijn verlopen zonder enig NHP onderzoek, maar het lijkt redelijk om aan te nemen dat dit significant langer had geduurd en dat er grotere veiligheids- en effectiviteitsrisico's waren geweest in een groter aantal klinische trials met meer mensen.

In hoeverre bij toekomstige pandemieën voortgebouwd kan worden op eerder onderzoek is onzeker: bij een nieuwe griep-pandemie zijn vermoedelijk weinig NHP's nodig, maar bij een onbekend virus achten virologen het doen van NHP-onderzoek noodzakelijk.

Ook speelt de vraag *welk deel van de wereldbevolking* risico loopt op de infectieziekte. Op dit moment komen sommige infectieziekten alleen voor in *the Global South* d.w.z. laag- en midden-inkomenslanden (de zogenoemde armoede-gerelateerde ziekten)—deze zijn (nog) niet endemisch in Nederland en andere westerse landen en komen hier alleen voor als importziekten.[76] Maar voor alle infectieziekten waartegen geen efficiënt vaccin bestaat, geen goede behandeling beschikbaar is en/of waarvan de verwekker resistentie heeft ontwikkeld tegen meerdere antibiotica, bestaat de mogelijkheid dat deze ook in Nederland endemisch worden door de globale mobiliteit van mensen en de klimaatverandering, of door gebruik in bioterrorisme. Onderzoek naar deze infectieziekten blijft mede daarom ook belangrijk voor de Nederlandse bevolking.

Onderdeel van de opdracht van de commissie is ook om te "kijken naar de strategische Europese autonomie en (vermindering van de) afhankelijkheid van andere landen daar waar het bijvoorbeeld gaat om vaccinontwikkeling."[77] De vraag naar strategische autonomie kan over velerlei wetenschappelijke onderwerpen gesteld worden, maar speelt bij NHP-onderzoek vooral bij de

[72] Casadevall, 'The mRNA Vaccine Revolution Is the Dividend from Decades of Basic Science Research'. Chaudhary, Weissman, en Whitehead, 'mRNA Vaccines for Infectious Diseases'.
[73] Ritskes-Hoitinga, Barella, en Kleinhout-Vliek, 'The Promises of Speeding Up'.
[74] Rots, Nynke en Els, Cécile van, 'Vaccinontwikkeling tijdens een pandemie: snel en toch zorgvuldig | RIVM'.
[75] Corbett e.a., 'mRNA-1273 Protects against SARS-CoV-2 Beta Infection in Nonhuman Primates'. Corbett, Kizzmekia S. et al., 'Immune Correlates of Protection by mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates'. Dai en Gao, 'Viral Targets for Vaccines against COVID-19'. Ravindran e.a., 'Dynamics of temporal immune responses in nonhuman primates and humans immunized with COVID-19 vaccines'.
[76] RIVM, 'Infectieziektenbestrijding'.
[77] Minister van OCW, Voortgang onderzoek verdere verlaging proeven op niet-humane primaten (motie Wassenberg c.s.).

bestrijding van pandemische infectieziekten en de ontwikkeling van vaccins. De vraag naar autonomie is niet triviaal: veel wetenschappelijk onderzoek is internationaal van aard, veel projecten worden door internationale consortia van onderzoekers uitgevoerd, en veel uitwisseling van wetenschappelijke kennis gebeurt op internationale schaal. Is autonomie dan niet in strijd met het wezen van wetenschappelijk onderzoek, zullen Nederlandse onderzoekers niet altijd kunnen aanhaken bij internationale samenwerking? Zeker in het geval van pandemische infectieziekten en vaccinontwikkeling is dat niet eenvoudigweg het geval, weten we nu ook sinds de coronapandemie.[78] De belangrijke rol die Nederlandse onderzoekers hebben gespeeld bij de identificatie van het coronavirus en de vaccinontwikkeling deden zij weliswaar in grote internationale samenwerkingsverbanden, maar konden zij alleen doen op basis van hun eigen onderzoekservaring, met hun Nederlandse onderzoekfaciliteiten en kapitaliserend op hun internationale naam en faam.[79] Op dit moment—volgens de virologen die de commissie gesproken heeft—zijn NHP's nog steeds noodzakelijk bij onderzoek naar nieuwe infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.[80] Een Nederlandse NHP-faciliteit draagt daarom bij aan enige mate van Nederlandse autonomie in het geval zich weer een nieuwe pandemie zou voordoen. Dit betekent niet dat het onmogelijk is om nu het NHP-onderzoek af te bouwen, maar de commissie benoemt de resulterende grotere afhankelijkheid van het buitenland wel als een risico; en bij weging van dat risico dienen ook de huidige grillige ontwikkelingen in geopolitieke relaties binnen Europa en met de VS, Rusland en China mee in beschouwing genomen te worden.

2.1.2 Levensbedreigende ziekten en het belang van NHP-onderzoek

De commissie bespreekt nu eerst de mogelijkheid om het begrip 'levensbedreigende ziekte' nader te bepalen. De verschillende deskundigen die de commissie heeft gesproken, zowel onderzoekers als gesprekspartners vanuit beleid en uitvoering, geven aan dat 'levensbedreigende ziekte' een begrip is dat vooral gehanteerd wordt in het politieke debat, maar in de wetenschappelijke en klinische praktijk niet scherp kan worden afgebakend.[81] In de gesprekken met de commissie zijn verschillende voorbeelden genoemd van ziekten die wel ernstig maar niet direct levensbedreigend zijn, zoals de ziekte van Parkinson en andere hersenziekten, onbehandelbare kankers, gendefecten, hart- en vaatziekten en diabetes. De beperking van de levensduur zal altijd mede afhankelijk zijn van concrete behandelingsmogelijkheden en gastheerfactoren, waaronder co-morbiditeit.

In de wetenschappelijke literatuur wordt 'levensbedreigende aandoening' wel als volgt gedefinieerd: *een aandoening die direct het leven van een individu in gevaar brengt en waarvoor de prognose is dat deze naar alle waarschijnlijkheid tot de dood zal leiden*.[82] In de praktijk van NHP-onderzoek leidt deze definitie echter tot problemen. De waarschijnlijkheid dat een aandoening levensbedreigend is hangt af van factoren zoals de ernst van de aandoening, de beschikbaarheid van effectieve behandelingen en de gezondheidstoestand van het individu. Daarnaast kan de prognose van bepaalde ziekten verbeteren door (klinisch) wetenschappelijk onderzoek. Verder wegen ook de volgende factoren mee:

---

[78] Zie bijvoorbeeld het evaluatierapport van de Rekenkamer over de Nederlandse vaccin-aankopen: Rekenkamer, 'Uit de pandemie. Onderzoek naar de aankoop van vaccins tegen COVID-19'.
[79] Nederlandse onderzoekers spelen een internationaal vooraanstaande rol in het onderzoek naar hoe samenlevingen veerkrachtig kunnen omgaan met grote crises. Zie bijvoorbeeld: PDPC, 'Pandemic & Disaster Preparedness Center'.
[80] In 2017 concludeerde ook het Rathenau Instituut dat NHP-onderzoek noodzakelijk is voor infectieziekten-onderzoek: Rathenau Instituut, 'Van Aap naar beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen.'
[81] In de Wet op het bevolkingsonderzoek (Wbo) wordt wel gesproken van "ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is", maar ook dat begrippenkader voldoet niet. De Gezondheidsraad constateert in een advies dat veel verschillende aspecten een rol spelen bij de vaststelling of een aandoening ernstig is. En zij adviseert de minister vervolgens om het criterium 'ernstig' een ruimere uitleg te geven. Gezondheidsraad, 'WBO-essentiële-begrippen-belicht'.
[82] Andrykowski en Redd, 'Life-Threatening Disease Biopsychosocial Dimensions of Cancer Care'.

- Er zijn *verschillende vormen* waarin een aandoening levensbedreigend kan zijn. Een ziekte of aandoening kan rechtstreeks, acuut, indirect of uitgesteld tot de dood leiden. Een chronische ziekte kan bijvoorbeeld op zichzelf niet levensbedreigend zijn, maar in combinatie met andere complicaties tezamen wel. Blindheid bijvoorbeeld is op zichzelf niet levensbedreigend, maar kan wel tot levensbedreigende situaties leiden. Depressie is op zichzelf niet levensbedreigend, maar kan in ernstige gevallen wel leiden tot suïcide.
- Naast de vorm is ook relevant wanneer en *voor hoeveel mensen* de aandoening levensbedreigend is. Als een ziektebeeld over het algemeen relatief onschuldig verloopt, maar specifiek voor enkele mensen wel levensbedreigend is (bijvoorbeeld omdat zij aan bepaalde co-morbiditeit lijden), is het de vraag of deze ziekte levensbedreigend genoemd moet worden.
- Het is de vraag of het *leed* dat voortkomt uit niet-levensbedreigende ziekten altijd kleiner is dan het leed uit levensbedreigende ziekten. Er bestaan ook aandoeningen die niet tot de dood leiden maar wel groot leed met zich meebrengen, bijvoorbeeld ernstige chronische pijn.

De conclusie van de commissie dat het criterium ‘levensbedreigend’ niet wetenschappelijk scherp genoeg is om bij de toelating van NHP-onderzoek toegepast te worden, is overigens vergelijkbaar met het advies van de Gezondheidsraad over het begrip ‘ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is’ in de Wet op het bevolkingsonderzoek: de Gezondheidsraad “adviseert (…) het criterium ‘ernstig’ een ruimere en explicietere uitleg te geven (…).” [83]

Als ‘levensbedreigend’ dan niet een wetenschappelijk te onderbouwen criterium is, wat is dan het alternatief? Steeds vaker wordt de term ‘unmet medical needs’ gebruikt. Deze onvervulde medische behoeften verwijzen naar aandoeningen waarvoor geen bevredigende methoden voor diagnose, preventie of behandeling beschikbaar zijn, of naar situaties waarin bestaande methoden onvoldoende zijn of significante nadelen vertonen.[84] Ook in Europa wordt gewerkt aan overeenstemming over het gebruik van dit concept. Enkele gesprekspartners van de commissie hebben aangegeven de voorkeur te geven aan dit criterium als handvat voor de toelaatbaarheid van NHP-onderzoek. Vooralsnog ziet de commissie echter niet dat ‘unmet medical needs’ een beter criterium oplevert dan ‘levensbedreigend’ om de toelaatbaarheid van NHP-onderzoek te operationaliseren. Ook ‘unmet medical needs’ zouden een brede waaier aan NHP-onderzoek toelaten zonder heldere wetenschappelijke afbakening. Dit wordt in de toekomst misschien wel mogelijk als een methode wordt overeengekomen om de ernst van ‘*medical needs*’ te kwantificeren en daarmee tot een breed gedeelde volgorde in mate van ernst van aandoeningen te komen.[85]

Er worden nog meer criteria genoemd voor de toelating van NHP-onderzoek. De KNAW en het Rathenau Instituut beschrijven dat onderzoek met NHP’s wettelijk alleen toegestaan zou zijn als er “overtuigende en dwingende redenen van wetenschappelijk en maatschappelijk belang” in het geding zijn.[86] Dit is echter geen formulering die in de Wod gebruikt wordt. De termen ‘wetenschappelijk belang’ en ‘maatschappelijk belang’ worden wel genoemd in handvatten bij vergunningsaanvragen aan de CCD. In die aanvragen moeten onderzoekers een onderbouwing voor hun project geven met behulp van deze begrippen.[87] Het onderscheid tussen wetenschappelijk en maatschappelijk belang is

[83] Gezondheidsraad, ‘WBO-essentiële-begrippen-belicht’.: p. 15.
[84] Vreman e.a., ‘Unmet Medical Need’.
[85] Stokx, ‘Defining Unmet Medical Need’.
[86] KNAW, ‘Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut of Noodzaak?’; Rathenau Instituut, ‘Van Aap naar beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen.’
[87] CCD, ‘Toelichting invullen formulieren aanvraag projectvergunning dierproef’.

niet onlogisch. 'Wetenschappelijk belang' wordt vaak vertaald in fundamenteel wetenschappelijk onderzoek: onderzoek dat gericht is op breed inzicht in verschijnselen. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan onderzoek met het doel om ziektemechanismen, de hersenen of het immuunsysteem beter te begrijpen. Ook veel gedragsonderzoek bij NHP's valt onder fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. 'Maatschappelijk belang' van onderzoek kan worden geïnterpreteerd als van belang zijnde voor de volksgezondheid.

De commissie concludeert dat alle besproken begrippen onvoldoende onderbouwd kunnen worden om te kunnen worden gehanteerd als criteria voor de toelating van NHP-onderzoek. Dit geldt ook voor het begrip 'levensbedreigend' in de opdracht aan de commissie. De commissie zal daarom in het vervolg van haar onderzoek spreken over 'levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten'. Dit impliceert dat bij toepassing van dit criterium een politieke keus gemaakt moet worden over waar de 'knip' wordt gemaakt tussen meer en minder ernstig, tussen ziektes waarvoor wel en waarvoor niet NHP-onderzoek wordt toegelaten.

Er zijn verschillende bronnen die aangeven dat NHP-onderzoek nog steeds een belangrijk onderzoeksmodel is voor levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten bij de mens.[88] NHP-onderzoek wordt nog steeds veel toegepast in onderzoeksterreinen waar de complexiteit van de menselijke biologie en ziekteprocessen moeilijk in andere modellen te reproduceren zijn en waar ethische en praktische overwegingen direct menselijk onderzoek beperken.[89] Voor het testen van de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe medicijnen en behandelingen, worden NHP's (na *in vitro* onderzoek en/of onderzoek met kleine proefdieren) vaak een noodzakelijk model geacht, met als argument dat de reacties van NHP's op medicijnen of behandelingen een goede indicator vormen om te voorspellen hoe mensen daarop zullen reageren. De Amerikaanse National Academies of Sciences noemen naast infectieziekten ook onderzoek naar de ziekte van Parkinson, sikkelcelanemie, neurologische aandoeningen, immunotherapie en veroudering.[90]

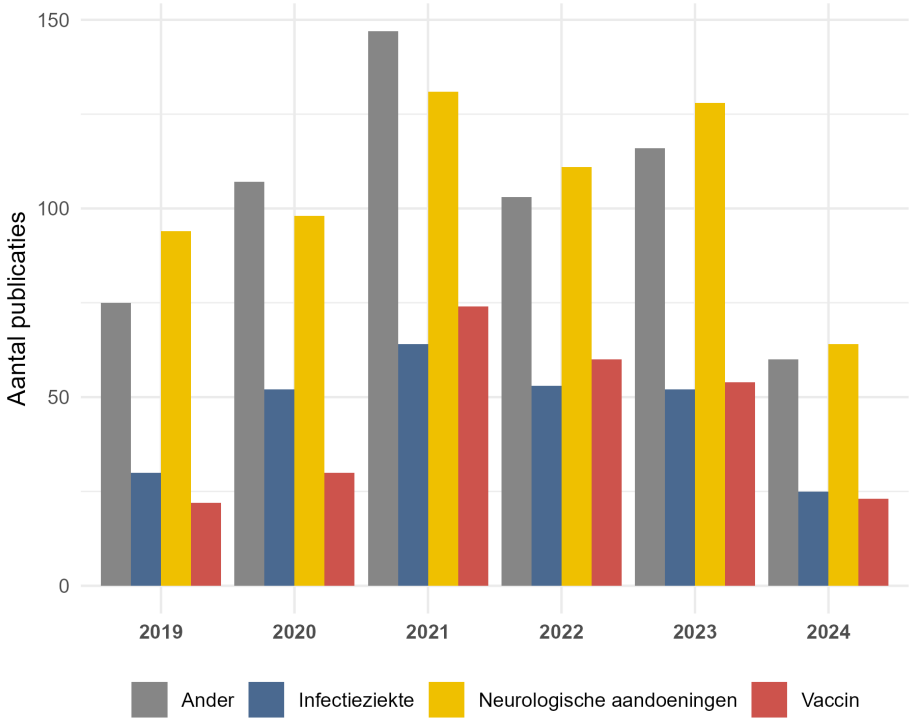
Tegenstanders van NHP-onderzoek richten een belangrijk deel van hun kritiek op deze argumentatie: zij betogen dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat de vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens tekortschiet.[91] Veel onderzoekers achten het gebruik van NHP's echter nog steeds de meest betrouwbare methode voor onderzoek naar complexe aandoeningen.[92] In paragraaf 2.4 gaat de commissie verder in op dit vertaalbaarheidsvraagstuk.

De Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) van de Europese Commissie heeft in 2017 een rapport uitgebracht over proeven met NHP's.[93] In het rapport wordt gesteld dat voor sommige onderzoeksgebieden—zoals de ontwikkeling en veiligheidsbeoordeling van geneesmiddelen en medische materialen, de behandeling en preventie van infectieziekten en de neurowetenschappen—NHP-onderzoek noodzakelijk is. Wel beveelt SCHEER aan dat ethische commissies NHP-voorstellen alleen goedkeuren als er geen geschikt alternatief is én als er een groot

[88] Zie bijvoorbeeld Treue en Lemon, 'The Indispensable Contribution of Nonhuman Primates to Biomedical Research'.
[89] Sato en Sasaki, 'Genetic Engineering in Nonhuman Primates for Human Disease Modeling'.
[90] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Nonhuman Primate Models in Biomedical Research*.
[91] Leenaars e.a., 'Animal to Human Translation'. NCad, 'Zienswijze: Afwegingskader voor het Prioriteren van Dierproeven voor Vervanging'. ZonMw, 'Kennisagenda Transitie naar Proefdiervrije Innovaties'. Bailey en Balls hebben laten zien dat berichten in de publieke media over medische doorbraken door NHP-onderzoek vaak overdreven zijn: Bailey en Balls, 'Clinical impact of high-profile animal-based research reported in the UK national press'. Voor een brede argumentatie tegen het toepassen van NHP's in wetenschappelijk onderzoek, zie Bailey, 'Arguments Against Using Nonhuman Primates in Research'.
[92] Voor een brede argumentatie ten gunste van het toepassen van NHP's in wetenschappelijk onderzoek, zie Treue en Lemon, 'The Indispensable Contribution of Nonhuman Primates to Biomedical Research'.
[93] SCHEER, *Final Opinion on the Need for Non-Human Primates in Biomedical Research, Production and Testing of Products and Devices (Update 2017).*

wetenschappelijk, medisch of maatschappelijk voordeel te verwachten is. Daarbij moeten de data uit NHP-experimenten en systematische literatuuranalyses intensiever gebruikt worden door deze beschikbaar te stellen in een openbare database. Daarmee kan worden duidelijk gemaakt op welke gebieden NHP-modellen ongeschikt zijn gebleken of waar deze weinig hebben bijgedragen aan de huidige kennis over een ziektegebied. Verder wordt het niet wenselijk geacht om noodzakelijk onderzoek met NHP's te verbieden, omdat de proeven dan ergens anders zullen plaatsvinden waar het welzijn van de dieren niet of minder goed gewaarborgd kan worden. Harmonisatie van regelgeving kan wel een belangrijke bijdrage aan de 3V's (zie par. 1.4.1) geven, verwacht het SCHEER rapport. Overigens onderkent SCHEER ook dat een verbod het onderzoek naar alternatieven (zie hoofdstuk 4 van dit rapport) kan stimuleren.

Uit de analyse van de internationale literatuur blijkt dat de belangrijkste focus van NHP-onderzoek voor levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten wereldwijd bij de neurowetenschappen ligt. De andere grote onderzoeksgebieden zijn infectieziekten en vaccins, die in de vorige paragraaf zijn besproken. In figuur 2 wordt, op grond van de literatuuranalyse (bijlage 1), getoond voor welke primaire onderzoeksgebieden wereldwijd NHP-onderzoek is uitgevoerd. Ook gedrags- en genetische studies, studies naar xenotransplantaties en medicijnveiligheid zijn ter illustratie meegenomen in dit overzicht (als 'other').

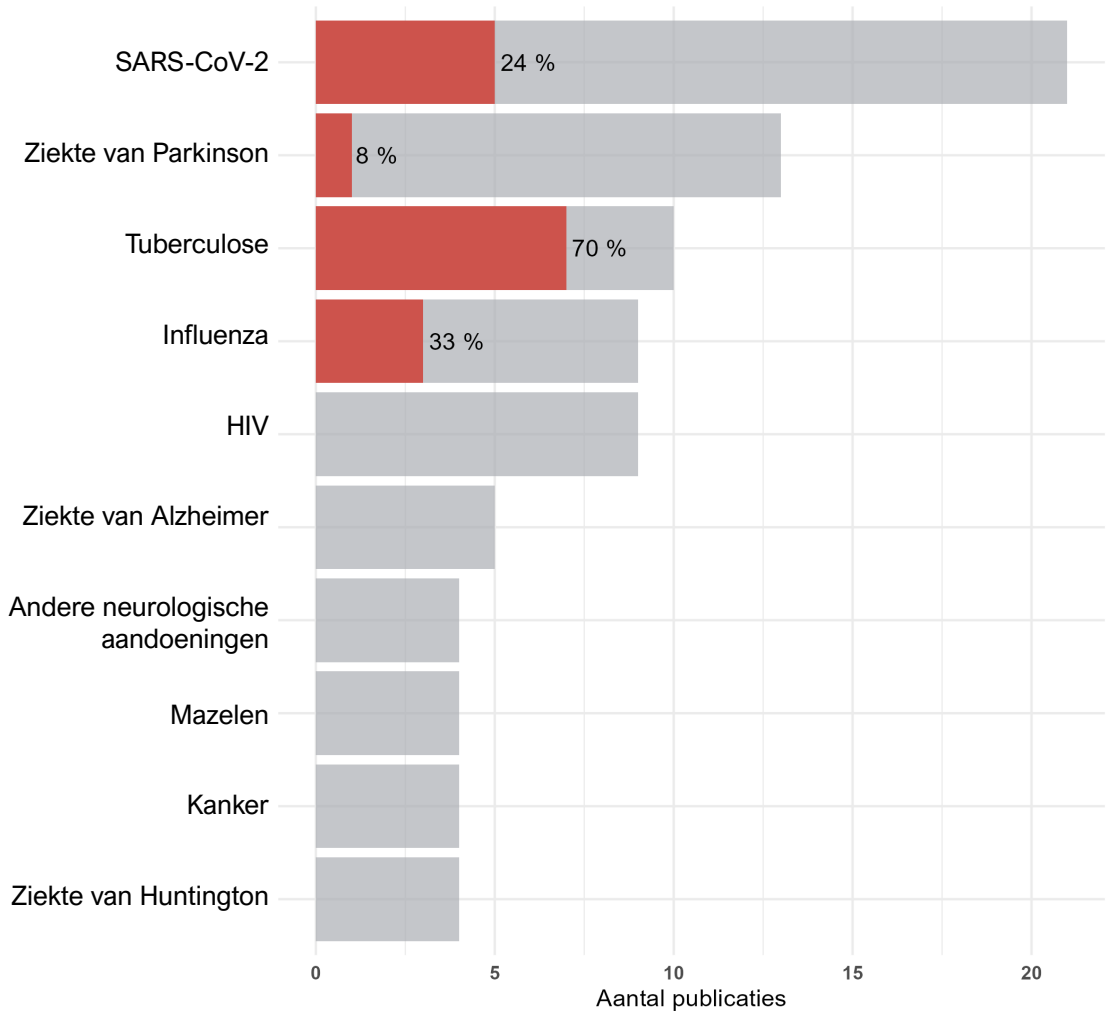


Figuur 2 Overzicht van wereldwijd NHP-onderzoek per onderzoeksgebied vanaf 2019 tot en met juli 2024 (op basis van aantallen wetenschappelijke publicaties).

De reden dat NHP's frequent gebruikt worden in onderzoek naar de hersenen en hersenaandoeningen is dat de hersenstructuur en functie van NHP's sterk lijken op die van mensen, zo heeft de commissie van deskundigen begrepen. Deze proeven worden gedaan voor het begrijpen van complexe neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer en andere neurodegeneratieve ziektes. Dit wordt door sommige onderzoekers nodig geacht, omdat nog

steeds weinig zicht is op hoe deze aandoeningen voorkomen of vertraagd kunnen worden.[94] De complexiteit van het primatenbrein, net als dat van de mens, kan niet adequaat worden gemodelleerd door *in silico* of *in vitro* systemen of door andere diersoorten.[95] Met de vergrijzende bevolking blijft de last van neurologische aandoeningen stijgen, wat volgens sommigen mogelijk zal leiden tot een nog grotere vraag naar NHP-onderzoek in dit domein.[96] Overigens geldt anderzijds ook dat er voor neurologisch onderzoek steeds meer wordt gewerkt aan mensgerichte modellen. Uit de trends die in de literatuuranalyse te zien zijn, volgt dat de ziekte van Parkinson wereldwijd de meest onderzochte neurologische ziekte is waarvoor NHP's worden gebruikt. Positieve ontwikkelingen op het gebied van diepe hersenstimulatie bij de ziekte van Parkinson zijn echter vooral gebaseerd op ervaringen bij patiënten, deels ondersteund door resultaten behaald met onderzoek van NHP's.[97]

[94] Eaton en Wishart, 'Bridging the Gap'.
[95] Voor een vergelijking van de grootte en structuur van de hersenen van verschillende primaten, zie: Rilling, 'Human and Nonhuman Primate Brains'.
[96] De Lima-Pardini e.a., 'Transcranial Magnetic Stimulation in Non-Human Primates'. Janssen e.a., 'Visualizing advances in the future of primate neuroscience research'.
[97] Frey e.a., 'Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation'. Gardner, 'A History of Deep Brain Stimulation'.



Figuur 3 Overzicht van Top 10 ziektegebieden waar binnen de EU (grijs) en Nederland (rood) van 2019 tot 2024 onderzoek is gedaan met NHP's (op basis van aantallen publicaties).

2.1.3 Overig wetenschappelijk onderzoek met NHP's

Na bespreking van volksgezondheid bedreigende infectieziekten en levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten rest nu nog de derde categorie uit de opdracht aan de commissie: "overig wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten." Dit omvat vooral fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, maar overlapt deels met de vorige categorie van onderzoek naar levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten (zie figuur 3). Want hoewel de Europese Dierproevenrichtlijn en de Wod ook fundamenteel onderzoek (zonder nadere specificatie) toelaten, verklaren betrokken deskundigen aan de commissie dat in de Nederlandse praktijk alleen onderzoek met NHP's wordt toegelaten als er een duidelijke wetenschappelijke opbrengst verwacht kan worden die in verhouding staat tot het ongerief dat de NHP's zullen ervaren.[98] Ook voor fundamenteel onderzoek geldt dus dat het alleen wordt toegestaan als—in de schade-baten analyse—overtuigend wordt beargumenteerd dat op termijn de resultaten naar de mens vertaald kunnen worden ten behoeve van de behandeling van levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. De

[98] Wet op de Dierproeven (Wod). Artikel 10e lid 2 onderdeel b en artikel 1c onderdeel a en d

vertaalbaarheid van fundamenteel onderzoek naar concrete toepassingen is echter op voorhand niet eenvoudig te beoordelen. De CCD geeft aan hier zelf ook mee te worstelen.[99]

De bedoeling van fundamenteel onderzoek is inzicht in biologische (ziekte)mechanismen te verkrijgen, veelal op cellulair of moleculair niveau. Voorbeelden van dergelijk fundamenteel onderzoek betreffen auto-immuunziekten zoals multiple sclerose[100] en reumatoïde-artritis[101], genetische therapieën, en technologieën om zicht aan blinden te geven.[102] Ook wordt NHP-onderzoek gedaan naar voortplantingsgezondheid, omdat het voortplantingssysteem en de ontwikkelingsstadia van primaten sterk op elkaar lijken.[103] Dit onderzoek vindt niet in Nederland plaats.

De vertaling van fundamenteel onderzoek met NHP's naar therapeutische ontwikkelingen blijkt bijvoorbeeld uit de ontdekking van spiegelneuronen in NHP's, die hebben geleid tot therapie voor mensen met chronische fantoompijn in geamputeerde ledematen en verlichting van problemen met de motoriek bij patiënten met de ziekte van Parkinson .[104] Een ander voorbeeld betreft Brain Machine Interface studies die eerst in NHP's werden getest en vervolgens succesvol bij een patiënt met een dwarslaesie zijn toegepast.[105] En zeer recent werden diabetespatiënten succesvol getransplanteerd met aangepaste insuline-producerende cellen van de patiënt zelf met behulp van stamceltechnologie na testen in NHP's.[106] Deze voorbeelden laten het belang van voorgaand NHP-onderzoek zien, maar tonen ook aan dat veel van deze studies nu voor een groot deel in mensen kunnen worden voortgezet.

Een ander voorbeeld van 'overig wetenschappelijk onderzoek' is een recent onderzoek waarbij stamceltransplantatie werd gebruikt om een beschadigd hart van een ernstig zieke patiënt te repareren.[107] Stamcellen werden in het laboratorium aangezet tot de vorming van hartweefsel. Dergelijk nieuwgevormd hartweefsel heeft het risico tumorcellen te ontwikkelen en moet dus daarop getest worden. De Duitse onderzoeksgroep gebruikte hiervoor resus apen omdat NHP's de enige grote zoogdieren zijn waarbij de vereiste pluripotente stamcellen gemaakt kunnen worden. Na deze veiligheidstest op NHP's is de transplantatie met succes bij een mens toegepast. Meer algemeen spelen NHP's bij het uitvoeren van wettelijk verplicht veiligheidsonderzoek een belangrijke rol—gericht op het testen van de veiligheid van nieuwe producten voordat ze worden goedgekeurd voor de markt. Het gaat daarbij niet alleen om geneesmiddelen voor mensen, maar ook om industriële chemicaliën en geneesmiddelen voor dieren.[108] Dit type onderzoek is binnen de EU wel toegestaan, maar in Nederland worden NHP's niet (meer) hiervoor ingezet.

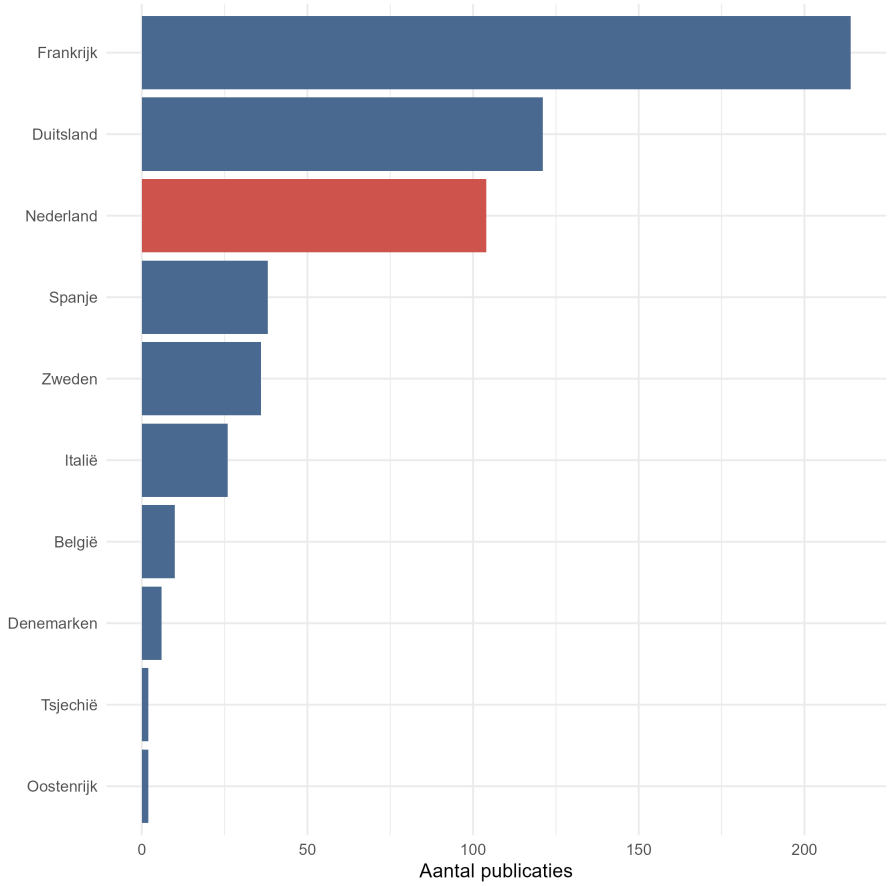
Tot slot wordt gedragskundig onderzoek gedaan naar NHP's, die weliswaar in gevangenschap worden gehouden maar waarbij geen sprake is van lichamelijk ongerief. Gedragsonderzoek door Nederlandse onderzoekers is een belangrijke activiteit binnen het BPRC. Ook kunnen niet-invasieve

[99] NCad, 'Verslag digitale bijeenkomst CCD/NCad 28-09-2020'. NCad, 'De projectbeoordeling van fundamenteel wetenschappelijk proefdieronderzoek'.
[100] 't Hart e.a., 'Preclinical Models of Multiple Sclerosis in Nonhuman Primates'.
[101] Vierboom e.a., 'Pain Relief in Nonhuman Primate Models of Arthritis'.
[102] NIN, 'Onderzoek'. Chen e.a., 'Shape Perception via a High-Channel-Count Neuroprosthesis in Monkey Visual Cortex'.
[103] Cauvin, Peters, en Brennan, 'Advantages and Limitations of Commonly Used Nonhuman Primate Species in Research and Development of Biopharmaceuticals'.
[104] Deconinck e.a., 'Reflections on Mirror Therapy'. Bonini e.a., 'Mirror Neurons 30 Years Later'.
[105] Capogrosso e.a., 'A Brain–Spine Interface Alleviating Gait Deficits after Spinal Cord Injury in Primates'. Lorach e.a., 'Walking Naturally after Spinal Cord Injury Using a Brain–Spine Interface'.
[106] Du e.a., 'Human Pluripotent Stem-Cell-Derived Islets Ameliorate Diabetes in Non-Human Primates'. Wang e.a., 'Transplantation of Chemically Induced Pluripotent Stem-Cell-Derived Islets under Abdominal Anterior Rectus Sheath in a Type 1 Diabetes Patient'.
[107] Jebran e.a., 'Engineered Heart Muscle Allografts for Heart Repair in Primates and Humans'.
[108] Rathenau Instituut, 'Van Aap naar beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen.'

gedragsstudies worden gedaan bij NHP's om de proefdieren te trainen voor deelname aan taken of experimenten. Deze methoden zijn ontworpen om stress of ongemak te minimaliseren en kunnen gebruikt worden om cognitie, perceptie, en sociale interacties te onderzoeken. In dat geval kwalificeert het onderzoek niet als een dierproef en is geen vergunning of registratie verplicht. Zelfs genetisch onderzoek kan gedaan worden zonder dierlijk ongerief, bijvoorbeeld als DNA-monsters op niet-invasieve manieren worden verkregen uit haar of uitwerpselen.

2.2 Internationaal gebruik van NHP's: landen, aantallen en onderzoeksvraagstellingen

Onderzoek naar NHP's wordt niet beperkt door landsgrenzen. Er vindt veel internationale samenwerking plaats rondom NHP-onderzoek, zoals bij het SARS-CoV-2-onderzoek. Om een beeld te geven van het wereldwijde gebruik van NHP-onderzoek, heeft de commissie onderzoek gedaan naar openbaar beschikbare informatie, binnen de EU en zoveel mogelijk daarbuiten. Daarnaast geeft de analyse van de wetenschappelijke artikelen een beeld over de landen, aantallen en onderzoeksgebieden waarin NHP-onderzoek wordt uitgevoerd.



Figuur 4 Aantal publicaties met NHP-onderzoek per EU-land van 1977 tot en met juli 2024

Figuur 4 geeft het aantal publicaties vanaf 1977 van onderzoeken waarin NHP's zijn gebruikt voor landen binnen de EU. Na Frankrijk en Duitsland is Nederland het land dat de meeste publicaties heeft. Nederland is daarmee historisch een belangrijke speler binnen de EU voor (samenwerkingen binnen) het onderzoek met NHP's.

EU-lidstaten zijn op grond van de EU-richtlijn 2010/63/EU verplicht om jaarlijks statistische gegevens te verstrekken over het aantal dieren dat wordt gebruikt in wetenschappelijk onderzoek en het doel van de procedures die worden uitgevoerd. Deze data worden opgeslagen in de ALURES-database. Tabel 1 geeft een overzicht van het aantal proeven op NHP's binnen de EU uitgevoerd, op basis van gegevens van ALURES in 2020.[109] De data die betrekking hebben op de overige jaren geven een redelijk constant beeld, zodat deze tabel een goed inzicht geeft in de mate waarin NHP-onderzoek plaatsvindt in de verschillende lidstaten. Waarschijnlijk liggen de totale aantallen in 2020 wel hoger dan in andere jaren, wegens de piek in het gebruik van NHP's voor onderzoek naar SARS-CoV-2.

Lidstaat	Aantal NHP-experimenten in 2020	Soorten
Frankrijk	3.996	Java-apen, prosimians, klauwapen, vervets en bavianen
Duitsland	2.031	Java-apen, prosimians, resusapen, Java-apen, bavianen, doodshoofdapen
Italië	504	Java-apen, resusapen
Spanje	475	Java-apen
Nederland	212	Java-apen, resusapen, klauwapen
België	36	Resusapen, smalneusapen
Tsjechië	36	Java-apen, resusapen
Zweden	19	Java-apen en resusapen
Hongarije	2	Resusapen
Totaal	**7.311**	

Tabel 1 Aantal dierproeven met NHP's in de EU in 2020

Over de gehele EU werden in 2020 7.311 dierproeven op NHP's uitgevoerd, waarvoor volgens de ALURES-database 4.784 NHP's zijn gebruikt. De aantallen NHP's gebruikt in 2020, 2021 en 2022 zijn respectievelijk 7311, 7024 en 7650. Het aantal varieert dus beperkt over de jaren. Ook is te zien dat in slechts een beperkt aantal EU-lidstaten, waaronder dus Nederland, onderzoek met NHP's wordt gedaan. In de overige landen worden NHP's niet als proefdieren gebruikt.

Buiten de EU is het niet altijd eenvoudig om betrouwbare (kwantitatieve) informatie te vinden over dierproeven met NHP's. Sommige landen, zoals de VS, publiceren wel gegevens via de betreffende ministeries of overheidsorganisaties. Het VK houdt zich ook na het verlaten van de EU aan de Europese wetgeving en publiceert gegevens over dierproeven. Hieronder volgt een overzicht van aantallen proeven op NHP's in andere landen buiten de EU, voor zover deze in openbare databronnen vindbaar waren. Hierbij is zoveel mogelijk uitgegaan van de meest recente data.

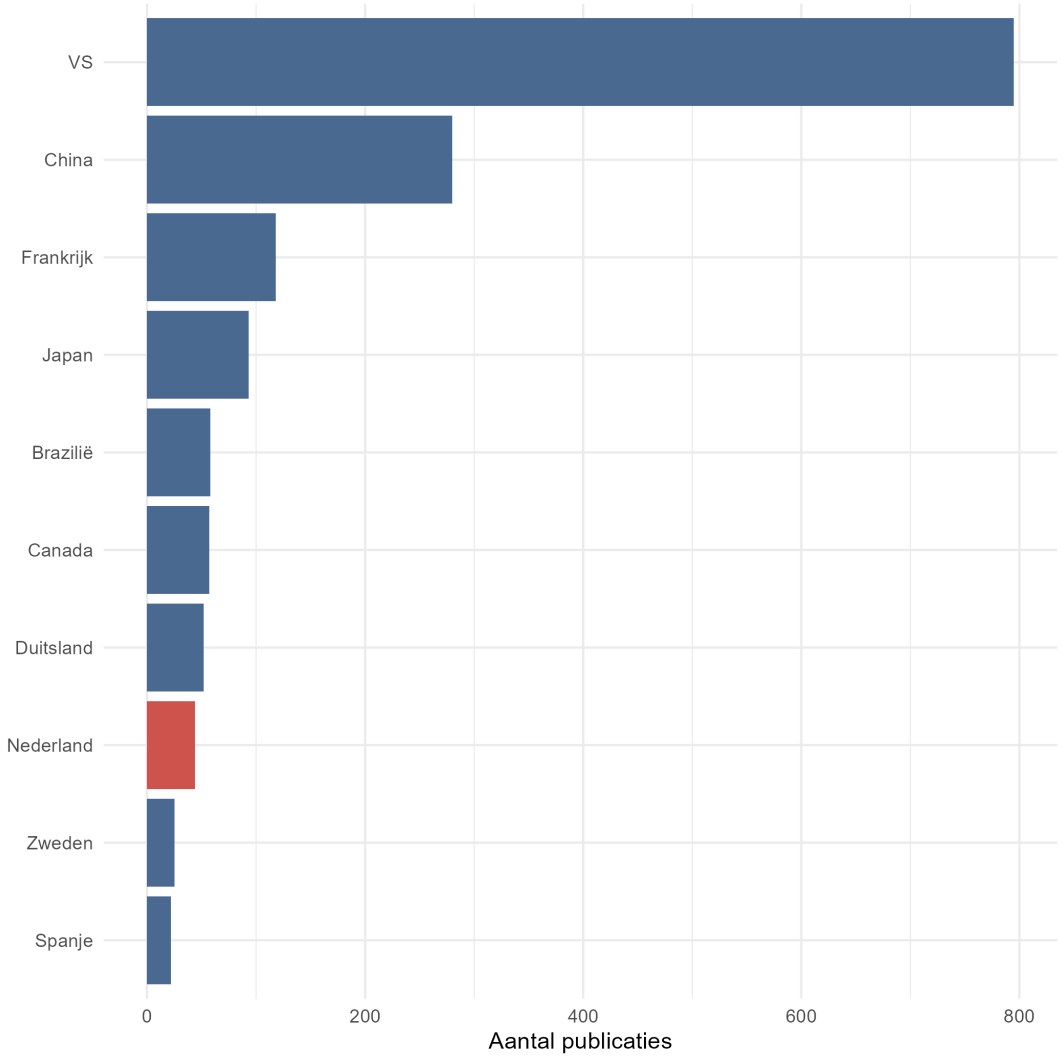
- In het **Verenigd Koninkrijk (VK)** werden in 2022 **2.197** dierproeven op NHP's gedaan, voornamelijk op Java-apen en in mindere mate op resusapen, marmosets en tamarins. Als doel wordt onderzoek naar de ziekte van Parkinson, infectieziekten, gedragsonderzoek en onderzoek van het zenuwstelsel genoemd. Veruit de meeste proeven op resusapen en Java-apen worden gedaan voor regulatoir vereist onderzoek naar veiligheid van medicijnen. Opvallend is dat het aantal proeven op NHP's in het VK een dalende trend kent. In 2022 is het aantal proeven op het laagste punt sinds 2008.[110]

[109] CIRCABC, 'Summary report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the EU and Norway (2020)'.
[110] UK Home Office, 'Statistics of scientific procedures on living animals, Great Britain: 2022'.

- In de **Verenigde Staten (VS)** bestaan zeven National Primate Research Centers (NPRC's), waarin NHP's gefokt worden. Daarnaast zijn er nog vele academische instellingen en commerciële organisaties die NHP's huisvesten. In 2021 werden in de VS **70.300** NHP's voor proeven gebruikt.[111] Statistische gegevens over de dierproeven worden door het US Department of Agriculture gepubliceerd. Als belangrijkste onderzoeksdoelstellingen worden HIV-preventie, onderzoek naar SARS-CoV-2, hepatitis C, kanker, Zikavirus, de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson en brain-machine-interfaces genoemd.
- In **Zwitserland** worden dierproeven op NHP's in Zürich en Fribourg gedaan.[112]. In 2022 werden **200** proeven uitgevoerd op resusapen en java-apen. In Zürich wordt neurologisch onderzoek gedaan, in Fribourg heeft het onderzoek als doel om het motorische, visuele, auditieve en beloningssysteem beter te begrijpen en therapieën voor gerelateerde beperkingen te ontwikkelen.[113]
- In **Japan** vindt ook onderzoek op NHP's plaats, maar er worden geen data gepubliceerd. Japan heeft regels die het gebruik van dieren in onderzoek reguleren, maar deze zijn niet bindend. Onderzoekers worden aangemoedigd om de principes van de 3V's (vervanging, vermindering en verfijning) toe te passen, maar er is veel vrijheid in hoe dit wordt geïmplementeerd. Het aantal gebruikte NHP's wordt niet gerapporteerd, en er is een tendens om de academische vrijheid van onderzoekers boven het welzijn van dieren te plaatsen.[114]
- **China** heeft richtlijnen voor het gebruik van NHP's in onderzoek, maar deze zijn niet wettelijk bindend en de naleving ervan wordt niet afgedwongen. Er is een systeem van regionale en provinciale wetten en beleidslijnen, maar er is veel vrijheid voor onderzoeksfaciliteiten. [115] China was een belangrijke speler in de internationale handel in NHP voor onderzoek, maar besloot in 2020 om geen apen meer te exporteren voor onderzoeksdoeleinden (zie 2.3).

In de analyse van de wetenschappelijke literatuur is ook gekeken naar de landen die onderzoek op NHP's initieerden.[116] Nederland neemt daarin een belangrijke positie als achtste wereldwijd en derde binnen de EU (zie figuur 5).

[111] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Nonhuman Primate Models in Biomedical Research*.
[112] Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, 'Expériences sur animaux en 2022 en Suisse'.
[113] Swiss Non-Human Primates Competence Center for Research, 'Research at the University of Zürich'.
[114] Central Institute for Experimental Medicine and Life Science, 'Introduction'.
[115] National Primate Research Centers, 'A National Resource for the Scientific Research Community'.
[116] Hiervoor is het land waarin de laatste auteur werkt als proxy genomen. Meestal is immers de laatste auteur ook diegene die het initiatief voor het onderzoek nam. Zie voor meer details de literatuuranalyse door James Gallant in bijlage 1.



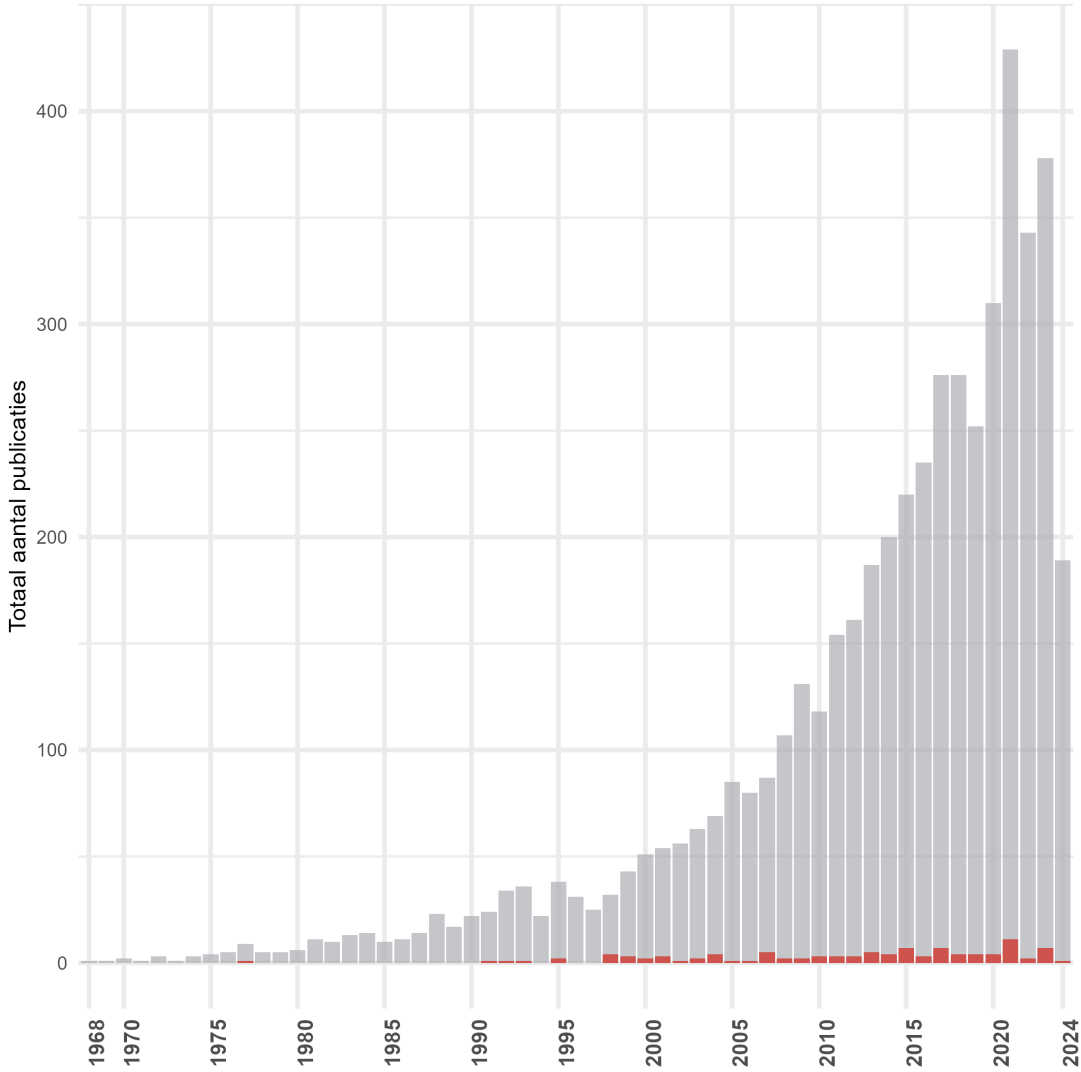
Figuur 5 Overzicht van Top 10 landen die wereldwijd onderzoek op NHP's initieerden van 2019 tot en met juli 2024 (op basis van publicaties' laatste auteurs)

2.3 Internationale trends in het wetenschappelijk onderzoek m.b.t. NHP's

Uit onze analyse van de wetenschappelijke literatuur blijkt een wereldwijde toename van onderzoek met NHP's (figuur 6). Dit beeld kan ook (mede) door andere factoren bepaald zijn, zoals een algehele, wereldwijde toename van aantallen publicaties, een toenemende internationale samenwerking en grotere beschikbaarheid van digitale bronnen.

In Nederland werd in de afgelopen jaren de kolonie van het BPRC verkleind. Maar met name in China en de VS is juist sprake van een toename van het gebruik van NHP's in onderzoek.[117] De Nederlandse vermindering van onderzoek op NHP's en de wens om dit verder af te bouwen lopen dus niet parallel aan een wereldwijde trend; het tegendeel lijkt zelfs het geval. Alleen in het Verenigd Koninkrijk is ook sprake van een afname van NHP-onderzoek.

[117] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *Nonhuman Primate Models in Biomedical Research*.



Figuur 6 Aantal publicaties wereldwijd met NHP-onderzoek per jaar

China was een belangrijke exporteur van gefokte NHP's, maar dit land besloot in 2020 om geen apen meer te exporteren voor onderzoeksdoeleinden. Dit betekende vooral voor de VS, maar ook voor Europese landen, dat een krapte ontstond en nog beschikbare dieren duurder werden. Door deze krapte kwam er ook een markt voor illegale verkoop van NHP's. Sommige verhandelde dieren bleken wilde apen met ziektes te zijn.[118] Het besluit van China hangt samen met de eigen inzet op NHP-onderzoek naar fundamenteel hersenonderzoek, het zogenaamde China Brain Project (CBP). Hiervoor zullen veel NHP's worden ingezet: alleen al in de provincie Hainan zullen in de toekomst rond de 20.000 apen gehuisvest worden.[119] Ook de VS zet in op NHP-onderzoek en zal in de toekomst proberen om minder afhankelijk te worden van import.[120] In de staat Georgia zullen de komende jaren rond de 30.000 apen gehuisvest worden die voor onderzoek naar universiteiten of andere onderzoeksinstituten kunnen worden gestuurd.[121]

[118] Conroy, 'How Wild Monkeys "Laundered" for Science Could Undermine Research'.
[119] Normile, Dennis, 'China Bets Big on Brain Research with Massive Cash Infusion and Openness to Monkey Studies'.
[120] Hoewel geschreven voordat de SARS-CoV-2 pandemie uitbrak, biedt Harding (2017) een goed overzicht: Harding, 'Nonhuman Primates and Translational Research'.
[121] Oliver Milman, 'Plan for US "mini-city" of 30,000 monkeys for medical research faces backlash'.

2.4 Vraagstuk van vertaalbaarheid van NHP-experimenten

De term 'vertaalbaarheid' verwijst naar de mate waarin dierstudies resultaten opleveren, waarvan verwacht kan worden dat deze ook relevant zijn voor daaropvolgend onderzoek bij mensen. Deze transleerbaarheid is in de praktijk zeer lastig te voorspellen.[122]

NHP's worden vaak gebruikt als model in wetenschappelijk onderzoek vanwege hun grote gelijkenis met mensen. Dit betreft vooral onderzoek naar infectieziekten en hersenziekten, maar ook nieuwe ontwikkelingen in transplantatie- en implantatieonderzoek.[123] Technologische en genetische vooruitgang maken het bovendien mogelijk om genetische veranderingen in NHP's aan te brengen met het doel om ziekten bij mensen beter na te bootsen, hoewel dit door strenge regelgeving heel moeilijk is in Nederland en de EU.[124] Dit biedt onderzoekers een nauwkeuriger beeld van de ontwikkeling van ziekten en de werking van behandelingen in een context die dicht bij de menselijke situatie ligt. Toch is niet elk wetenschappelijk vraagstuk gebaat bij het gebruik van NHP's, en er zijn steeds meer twijfels over de directe vertaalbaarheid van onderzoeksresultaten van NHP's naar mensen.[125] In 2019 hebben Ferreira et al. een kader ontwikkeld voor optimale diermodellen om de werkzaamheid van geneesmiddelen te beoordelen.[126] Een conclusie van deze auteurs in een gerelateerde studie was dat, ongeacht de biologische gelijkenis van NHP's met mensen hebben, het ongedifferentieerde gebruik van NHP's in de veiligheidstesten van nieuwe biotechnologische producten vaak beperkte waarde toevoegt aan het geheel aan preklinische bevindingen.[127]

Er is meer kritiek op de veronderstelde vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens.[128] Ineichen et al. (2024) concluderen uit hun meta-analyse van wetenschappelijke literatuur dat ongeveer 50% van de therapieën uit dierstudies (dus breder dan alleen NHP's) menselijke studies bereikt, 40% bereikt gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs), en slechts 5% haalt uiteindelijk de eindstreep in de zin van goedkeuring door regulatoire instanties. Dit bevestigt het algemene verloop van klinisch onderzoek, een trechtermodel volgend, van aanzienlijke afname in toepasbaarheid naarmate therapieën vorderen in het ontwikkelingsproces. Deze kloof tussen fundamenteel onderzoek en uiteindelijk goedgekeurde therapieën is een algemeen fenomeen dat ook wel de '*valley of death*' genoemd wordt.[129] Onderzoek door Leenaars et al. in 2019 maakt ook duidelijk dat het op voorhand zeer lastig is om een voorspellende waarde toe te kennen aan succespercentages bij de vertaling van dierstudies naar humane klinische testen, maar dat deze varieert van 0 tot 100%.[130] Maar het is ook belangrijk ons te realiseren dat alle huidige therapieën dit trechtermodel gevolgd hebben en dat door fundamenteel en dieronderzoek mogelijk schadelijke therapeutische toepassingen worden uitgefilterd, bijvoorbeeld vanwege onvoorziene bijwerkingen die in die modelsystemen konden worden waargenomen. Het omgekeerde zou ook kunnen bestaan, dat klinische studies niet zijn

[122] Ineichen e.a., 'Analysis of Animal-to-Human Translation Shows That Only 5% of Animal-Tested Therapeutic Interventions Obtain Regulatory Approval for Human Applications'. Leenaars e.a., 'Animal to Human Translation'.
[123] Aid e.a., 'Mpox Infection Protects against Re-Challenge in Rhesus Macaques'. Albrecht e.a., 'COVID-19 Research'. Anderson en Kirk, 'Primate Models in Organ Transplantation'. Belloir e.a., 'Large-Scale Multimodal Surface Neural Interfaces for Primates'. von Bibra en Hinkel, 'Non-Human Primate Studies for Cardiomyocyte Transplantation—Ready for Translation?' Eaton en Wishart, 'Bridging the Gap'. Manook e.a., 'Prolonged xenokidney graft survival in sensitized NHP recipients by expression of multiple human transgenes in a triple knockout pig'. Scanga en Flynn, 'Modeling Tuberculosis in Nonhuman Primates'. Dam en De Deyn, 'Non-Human Primate Models for Alzheimer's Disease-Related Research and Drug Discovery'.
[124] Liang e.a., 'Gene Editing Monkeys'.
[125] Bailey en Taylor, 'Non-Human Primates in Neuroscience Research'.
[126] Ferreira e.a., 'A Standardised Framework to Identify Optimal Animal Models for Efficacy Assessment in Drug Development'.
[127] Meer e.a., 'The Ability of Animal Studies to Detect Serious Post Marketing Adverse Events Is Limited'.
[128] Knight, 'A Critique of the Bateson Review of Research Using Non-Human Primates'. Bateson, 'Review of Research Using Non-Human Primates'. Lindl, Völkel, en Kolar, 'Animal Experiments in Biomedical Research. An Evaluation of the Clinical Relevance of Approved Animal Experimental Projects'.
[129] Seyhan, 'Lost in translation'.
[130] Leenaars e.a., 'Animal to Human Translation'.

doorgegaan vanwege negatieve resultaten in dieronderzoek, terwijl deze mogelijk wel zouden hebben gewerkt bij mensen. Aspirine en paracetamol zouden vermoedelijk niet op de markt zijn gekomen voor de mens als de middelen eerst op honden zouden zijn getest, omdat de middelen giftig zijn voor honden.

Dat binnen de wetenschap het besef groeit dat resultaten van dierproeven slechts beperkt kunnen worden vertaald naar de menselijke situatie, wordt ook door diverse gesprekspartners van de commissie uit de onderzoekswereld onderschreven. Dit geldt bovenal voor studies met muizen en ratten (en in zekere mate ook voor NHP's), waarbij verschillen in anatomie en fysiologie een rol spelen. Muizen worden bijvoorbeeld vaak onder steriele omstandigheden gehuisvest, wat een aanzienlijke invloed heeft op hun immuunsysteem en de manier waarop hun lichaam reageert op externe prikkels vergeleken met mensen.

Onderzoekers zijn bovendien in toenemende mate gericht op de specifieke werking van medicijnen of behandelingen (bij mensen met specifieke karakteristieken) en minder op de generieke werking (de gehele populatie). Een onderzoek op een wilde, uit de natuur afkomstige, NHP kan ook andere resultaten geven dan een onderzoek op een ziektevrije NHP die gefokt is in een primatencentrum (zonder co-infecties zoals parasitaire infecties) en een standaard dieet ontvangt. Bovendien leven NHP's onder heel andere omstandigheden dan mensen, wat ook de resultaten kan beïnvloeden. Er zijn dus altijd beperkingen aan de vertaalbaarheid van resultaten voor de toepassing op mensen.

Toch zijn er NHP-modellen te benoemen, waarbij de specifieke overeenkomsten in anatomie, fysiologie, genetica, immunologie, ziekte-specifieke pathologie of gedrag tussen NHP's en mensen zo groot zijn dat bepaalde menselijke ziekten wel goed in NHP's kunnen worden onderzocht.[131] Zo zijn bijvoorbeeld de toegangsweg van virussen en de orgaansystemen en celtypen die dan worden geïnfecteerd vaak vergelijkbaar bij NHP's en mensen.[132] Verschillende factoren, zoals de (geringe) mate van overeenkomst in ziekteprocessen tussen mensen en NHP's, bepalen daarbij de translationele waarde.[133] Beperkingen in de kennis van de onderliggende biologie kunnen zo een obstakel vormen bij de keuze van een geschikt model.

Sommige gesprekspartners geven aan dat er behoefte is aan meer onderzoek naar de vertaalbaarheid van NHP's naar de mens. Wanneer zijn proeven op NHP's echt noodzakelijk om op een veilige manier het effect op mensen aan te tonen? Wanneer kunnen ratten of alternatieven voor dierproeven soms volstaan? En geven deze alternatieven dan voldoende inzicht in de effecten op mensen?[134] Anderen betogen dat er ziekten zijn waarvoor NHP's nog duidelijk het beste model zijn wanneer het bijvoorbeeld ziekte-specifieke pathologie of systemische effecten op verschillende orgaansystemen betreft. Daarnaast is de vertaalbaarheid van zelfs de best beschikbare diermodellen (inclusief de mens) nooit perfect, wat leidt tot vragen over de noodzaak van diermodellen in het algemeen, maar ook over de vertaalbaarheid van andere modellen—belangrijke discussies die buiten de taakstelling van de commissie vallen.

[131] Phillips e.a., 'Why Primate Models Matter'. Janssen e.a., 'Visualizing advances in the future of primate neuroscience research'. 't Hart, Laman, en Kap, 'An Unexpected Symbiosis of Animal Welfare and Clinical Relevance in a Refined Nonhuman Primate Model of Human Autoimmune Disease'.
[132] Estes, Wong, en Brenchley, 'Nonhuman Primate Models of Human Viral Infections'.
[133] Voor een brede discussie van diermodellen in translationeel onderzoek, zie: Denayer, Stöhr, en Roy, 'Animal models in translational medicine'.
[134] De 90-93% genetische overeenstemming tussen NHP's en mensen is op zich onvoldoende grond om een goede vertaalbaarheid van NHP-proeven aan te nemen: Bailey, 'Monkey-Based Research on Human Disease'.

Het voorbeeld van TB-onderzoek laat de dilemma's rondom de vertaalbaarheid van NHP-modellen goed zien. NHP is voor de infectieziekte tuberculose het meest relevante model: er bestaat nog geen goed vaccin voor TB terwijl TB de meest dodelijke infectieziekte wereldwijd is, waarbij resistentie tegen de standaard antibiotica (MDR/XDR: multi-drug resistance en extensive drug resistance) een groot probleem aan het worden is, en ook in Nederland voorkomt. Het NHP-model heeft inzichten opgeleverd over ziektemechanismen zoals de celstructuren in de long waar de bacterie zich verschuilt en minder toegankelijk is voor geneesmiddelen, en over mucosale vaccinatie methoden.[135] Maar het NHP-model heeft ook beperkingen voor TB-onderzoek. Bij een klinische trial in kinderen bleek dat de vertaalbaarheid van NHP-modellen onvoldoende is omdat kinderen immunologisch gezien later volwassen worden dan NHP's. De in de trial geteste vaccin-boost strategie toonde in volwassen NHP's *wel* verhoogde bescherming maar in de trial met kinderen bleek deze booster *niet* het verwachte effect te hebben.[136] Deze trial en het onderzoek dat erop volgde maakte wel duidelijk dat er bij vaccinonderzoek naar andere indicatoren van immuniteit ('correlates of protection') moet worden gekeken bij NHP en de mens dan voorheen werd gedaan.
Daarnaast zijn levensechte situaties van mensen met co-morbiditeit (bijvoorbeeld TB en diabetes) moeilijk bij NHP's na te bootsen. Daardoor kunnen klinische studies met mensen andere resultaten opleveren dan studies met NHP's. Het aantal NHP's in experimenten is vaak klein (soms maar 6 per groep), zodat uitkomsten mogelijk niet relevant zijn voor alle mensen die vervolgens in uitgebreide klinische studies meedoen (zoals oudere personen, of personen met verschillende vormen van co-morbiditeit)—daardoor kunnen in klinische trials bijwerkingen optreden die niet werden gevonden in NHP's.

[135] Dijkman e.a., 'Prevention of Tuberculosis Infection and Disease by Local BCG in Repeatedly Exposed Rhesus Macaques'. Dijkman e.a., 'Pulmonary MTBVAC Vaccination Induces Immune Signatures Previously Correlated with Prevention of Tuberculosis Infection'.
[136] Verreck e.a., 'MVA.85A Boosting of BCG and an Attenuated, phoP Deficient M. Tuberculosis Vaccine Both Show Protective Efficacy Against Tuberculosis in Rhesus Macaques'. Tameris e.a., 'Safety and Efficacy of MVA85A, a New Tuberculosis Vaccine, in Infants Previously Vaccinated with BCG'.

3 NHP's in Nederland

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van proeven met NHP's in Nederland. De eerste paragraaf gaat in op de Nederlandse NHP-faciliteiten. In de volgende paragraaf wordt een overzicht gegeven van het aantal in Nederland gebruikte NHP's en de ontwikkeling in deze aantallen. Paragraaf 3.3 gaat vervolgens in op NHP-onderzoek in Nederland, met onderwerpen als de onderzoeksagenda, onderzoekspraktijk, ethische toetsing en de mate van ongerief bij NHP's. In de laatste paragraaf wordt stilgestaan bij het belang van Nederlands NHP-onderzoek in internationale context, met aandacht voor de geopolitieke aspecten van NHP-gebruik.

3.1 Nederlandse NHP-faciliteiten

In Nederland worden op dit moment binnen twee onderzoeksfaciliteiten NHP-experimenten uitgevoerd: in het Biomedical Primate Research Center (BPRC) in Rijswijk en bij het Nederlands Herseninstituut (NIN) in Amsterdam.

Het BPRC is het primatencentrum voor biomedisch onderzoek met NHP's in Nederland.[137] Het BPRC is een openbare entiteit die haar eigen proefdieren fokt en een eigen onderzoeksprogramma onderhoudt. Het BPRC was oorspronkelijk een onderdeel van de Nederlandse organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek (TNO), maar in 1994 werd het toenmalige TNO Primatencentrum een zelfstandige stichting met een eigen bestuur. De missie van het BPRC is het bijdragen aan de volksgezondheid door middel van wetenschappelijk onderzoek naar ernstige menselijke ziekten. Dit omvat het ontwikkelen van nieuwe therapieën, vaccins en behandelingsmethoden, binnen de hierboven geschetste ethische richtlijnen en wettelijke voorschriften.

In 2024 heeft het BPRC 99,1 fte in dienst, van dierverzorgers en dierenartsen (42,7 fte) tot wetenschappelijke onderzoekers (40 fte), en administratieve krachten (16,4 fte). De medewerkers vallen onder één van de afdelingen: proefdierkunde, parasitologie, virologie, comparatieve genetica & verfijning, neurobiologie & veroudering. Het bestuur van de organisatie bestaat uit een Directieteam en een Raad van Toezicht. Daarnaast is er een wetenschappelijke adviesraad met ervaren onderzoekers vanuit onder andere universiteiten.

De financiering van het BPRC komt vooral uit publieke middelen. De grootste inkomstenbron voor het BPRC is de subsidie van de Nederlandse overheid. Voor 2024 ontving het BPRC ongeveer €12 miljoen van het ministerie van OCW. Van deze subsidie is geen vast deel geoormerkt voor proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden. Wel informeert het BPRC de minister van OCW over de verdeling van het onderzoeksbudget. In 2020 besteedde het BPRC 14,1% (€1,6 miljoen), in 2021 17,7% (€1,9 miljoen) in 2022 16,4% (€1,9 miljoen) en in 2023 18,5% (€2,2 miljoen) van de OCW-subsidie aan proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden. De minister heeft met het BPRC afgesproken dat in 2024 en 2025 het percentage van de subsidie dat zij besteden aan proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden minimaal 17% zal blijven.

Naast de overheidssubsidie heeft het BPRC jaarlijks nog zo'n €5 miljoen extra nodig om zijn taken te vervullen. Het grootste deel daarvan komt uit externe projectinkomsten. Dit is met name financiering

[137] BPRC, 'Biomedical Primate Research Centre'.

van de EU (€2,85 miljoen), het Amerikaanse National Institute of Health (NIH), en fondsen zoals de Bill and Melinda Gates Foundation (€0,65 miljoen). Dit is deels 'precompetitief' onderzoek.[138] Het precompetitief onderzoek is geen commercieel contractonderzoek, het gaat om samenwerkingen met farmaceutische partners en/of andere onderzoeksinstituten, waarbij het BPRC zelf een actieve wetenschappelijke bijdrage levert aan de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen.[139] Al het onderzoek dat in het BPRC wordt uitgevoerd (dus ook dit pre-competitieve onderzoek) en alle daarbij verkregen data (en dus ook de voor het onderzoek ongunstige of tegenstrijdige data) worden gepubliceerd in wetenschappelijke vaktijdschriften of op daartoe bestemde websites. Dit onderzoek is ook altijd onderhevig aan peer-review.

Het BPRC voert het NHP-onderzoek uit met apen uit eigen fok. De resusapen en Java-apen komen van oorsprong uit Azië en de marmoset-apen uit Zuid-Amerika, maar worden al vele generaties gefokt in Rijswijk. Dat maakt transport uit fokcentra in onder ander Azië en Zuid-Amerika overbodig. Wanneer van een bepaalde soort (in een uitzonderlijk geval) meer dieren nodig zouden zijn dan intern gefokt, of wanneer nodig voor verse inmenging voor genetische diversiteit, koopt het BPRC soms apen in bij andere gespecialiseerde fokcentra in Europa. Er worden nooit apen aangeschaft die in het wild zijn gevangen: dat is niet toegestaan volgens de Europese regelgeving.

Het BPRC voert een breed scala aan onderzoeken uit, gericht op het begrijpen en bestrijden van ernstige menselijke ziekten. Uit de analyse van de internationale literatuur blijkt dat het BPRC productief is. Het is het meest productieve NHP-onderzoekscentrum in Europa voor academisch NHP-onderzoek, gevolgd door het Duitse NHP-onderzoekscentrum. Enkele van de belangrijkste onderzoeksgebieden zijn:

- Infectieziekten: onderzoek naar infectieziekten zoals malaria, tuberculose, en HIV/AIDS, voor de ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen. Dit betreft een belangrijke onderzoekslijn van het BPRC.
- Neurologische ziekten: met onderzoeken naar ziekten zoals de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer wordt gestreefd naar ontwikkeling van nieuwe therapieën of behandelmethodes en beter begrip van de pathofysiologie van deze aandoeningen. Het onderzoek naar de hersenen en veroudering richt zich daarnaast momenteel veel op long-Covid in verband met de door SARS-CoV-2 aangerichte breinschade.
- Auto-immuunziekten en ontstekingsziekten: onderzoek naar aandoeningen zoals multiple sclerose en reumatoïde artritis voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsstrategieën.
- Transplantatieonderzoek: onderzoek naar het verbeteren van orgaan- en weefseltransplantaties door het verminderen van afstotingsverschijnselen na transplantaties.
- Sporadisch voert het BPRC ook onderzoek uit naar aan kanker gerelateerde vraagstukken
- Alternatieven: onderzoek naar verfijning van NHP-experimenten, *in vitro* modellen en dierenwelzijn. Er is een platform voor proefdiervrije innovaties opgezet dat als dwarsverband met alle wetenschappelijke afdelingen is verbonden. Het doel is om op dit gebied zoveel mogelijk samenwerking en interacties te stimuleren. Iedere wetenschappelijke afdeling heeft een AIO die aan een proefdiervrij-gerelateerd onderwerp werkt (*in vitro*, biobanken). Daarnaast is er een bioinformaticus in dienst die modellen ontwikkelt die voordat een proef begint kunnen bepalen of een dier geschikt is voor een bepaald soort

[138] 'Precompetitief onderzoek' is in de BPRC begrotingssystematiek onderzoek dat door farmaceutische partners in het kader van de kwalificatie van geneesmiddelen of vaccins gebeurt, meestal via EU- of NIH-consortia.
[139] Het BPRC kan op dit moment nog niet direct bij NWO of ZonMw onderzoeksfinanciering aanvragen. Dit belemmert het functioneren als zelfstandig onderzoeksinstituut—zowel voor NHP-onderzoek als NAM-onderzoek—en maakt het moeilijk om jonge onderzoekers aan te trekken.

onderzoek (bijv. door bepaalde resistenties tevoren vast te stellen). Qua capaciteit gaat het om ongeveer 15 van de 47,2 voltijdsequivalenten belast met wetenschappelijk onderzoek. Het betreft gepromoveerde onderzoekers, AIO's en analisten.

- Ethologisch onderzoek: voor beter begrip en beheer van de kolonie en ter ondersteuning van de NHP-experimenten wordt gedragsonderzoek gedaan. Daarnaast zijn de NHP's in het BPRC ook beschikbaar voor fundamenteel ethologisch onderzoek, veelal door externe universitaire onderzoekers.

Over het werk in het onderzoeksgebied 'alternatieven' geven verscheidene deskundigen van buiten het BPRC aan dat dit onderzoek te geïsoleerd gebeurt, en dat veel winst te behalen valt bij meer samenwerking met universitaire onderzoekers die gespecialiseerd zijn in NAM's. Het zou in dit verband ook goed zijn als het BPRC de mogelijkheid krijgt om als hoofdaanvrager subsidieverzoeken bij NWO en ZonMw in te dienen.

De huisvesting van NHP's in het BPRC voldoet aan de Europese standaarden.[140] Daarenboven volgt het BPRC ook de verdergaande richtlijnen van het Britse 3R Centre.[141] Steeds meer wordt, ook door het BPRC, een benadering van de '5 vrijheden' vervangen door een benadering van 5 domeinen van positief welzijn.[142]

Het BPRC heeft door de jaren heen regelmatig politieke en maatschappelijke aandacht gekregen (zie ook 1.2). In reactie hierop heeft het instituut reducties en aanpassingen doorgevoerd om het welzijn van de dieren te verbeteren en het aantal dierproeven te verminderen. In 2019 heeft het BPRC van OCW de opdracht gekregen om het aantal proeven met apen tussen 2020 en 2025 met 40% te verminderen (tot gemiddeld 120–150 per jaar) en de fokkolonie te verkleinen (van 1.500 apen in 2019 tot circa 1.000 apen in 2025). De zelfstandige fokkolonie is de afgelopen jaren al verkleind tot 968 (eind 2023). In 2022 deed het BPRC 180 dierproeven en in 2023 144 dierproeven. Het BPRC heeft aangegeven in 2025 ook het aantal dierproeven naar het door het ministerie van OCW gewenste aantal te krijgen, vooral door een aantal extern gefinancierde opdrachten niet te accepteren, maar ook door ontwikkeling van *in vitro* methoden ter vervanging van dierproeven.[143]

Een belangrijke kanttekening bij de reductieopdracht is dat de fokkolonie bij het BPRC niet veel verder kan worden teruggebracht zonder gevolgen voor de kwaliteit en betrouwbaarheid van het wetenschappelijke onderzoek. De huidige BPRC-kolonie is al relatief kleinschalig, met rond de 1.000 apen wonend in afzonderlijke groepen op basis van verschillende soorten. De kolonie is op dit moment groot genoeg om een *outbred* populatie in stand te houden, wat betekent dat er een genetisch voldoende diverse groep van apen beschikbaar is. Deze genetische diversiteit is essentieel om inteelt te voorkomen; inteelt zou de gezondheid van de dieren in gevaar brengen en de validiteit van het onderzoeksmodel ondermijnen.[144]

Als Nederland besluit te stoppen met zo veel mogelijk NHP-onderzoek, maar wel een minimale kolonie NHP's in stand houdt voor het geval zich een pandemie voordoet, moet ook de

[140] European Parliament and Council, 'Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes'.
[141] NC3R, 'NC3Rs Guidelines: Non-human primate accommodation, care and use'.
[142] De '5 vrijheden' zijn: (1) freedom from thirst, hunger, and malnutrition, (2) freedom from discomfort, (3) freedom from pain, injury, and disease, (4) freedom to express natural behavior, and (5) freedom from fear and distress. De 5 domeinen van dierenwelzijn zijn: *nutrition, environment, health, behavior, and mental state.* Robinson en Weiss, Nonhuman Primate Welfare.
[143] Minister van OCW, 'Dierproeven'.
[144] Voor een algemene discussie van het beheer van NHP kolonies voor fok en wetenschappelijk onderzoek, zie: Hobson, 'Safety Assessment Studies in Nonhuman Primates'.

onderzoekscapaciteit voor dergelijk onderzoek naar pandemische infectieziekten op peil blijven. Deze onderzoekscapaciteit—bestaande uit dierverzorgers, onderzoekers, analisten en laboratoriumfaciliteiten—dient actief te blijven om snel te kunnen worden ingeschakeld in geval van een pandemie. Dat kan door wel onderzoek te blijven doen naar infectieziekten. Het handhaven van een minimale kolonie voor pandemische situaties heeft alleen zin als ook een actieve onderzoekscapaciteit daarbij gehandhaafd wordt.

De tweede onderzoeksfaciliteit waar NHP-experimenten plaatsvinden is het NIN.[145] Het hersenonderzoek met NHP's in het NIN is gericht op het visuele systeem.[146] Het NIN is onderdeel van de KNAW en heeft een speciale primatenunit met 16-20 resusapen. Deze apen worden gebruikt voor fundamenteel onderzoek naar visuele waarneming, aandacht en bewustzijn. Dit NHP-onderzoek wordt gefinancierd door verschillende subsidies en fondsen: NWO, ZonMw, EU-subsidies en collectebusfondsen.

In 2019 is door OCW een verkenning naar de mogelijke bundeling van proeven met apen van het NIN en het BPRC uitgevoerd. De conclusie was dat dit specifieke onderzoek beter binnen het NIN kan plaatsvinden om de verbinding te behouden met andere hersenonderzoekers en vanwege gespecialiseerde apparatuur in het NIN. Overigens wordt al vanaf 2009 binnen de KNAW besproken of nog wel een eigen faciliteit voor NHP's moet worden gehandhaafd. Voorstanders van sluiting wijzen op de moties in de Tweede Kamer en de maatschappelijke opinie over afbouw van NHP-onderzoek. Anderen verwijzen naar de conclusie van het OCW-rapport uit 2019 dat dit specifieke onderzoek beter binnen het NIN kan plaatsvinden, om de verbinding te behouden met andere hersenonderzoekers en vanwege gespecialiseerde apparatuur in het NIN. Bij verplaatsing van de NHP's naar het BPRC zou de verbinding met ander hersenonderzoek moeilijker worden.

Een derde belangrijke onderzoeksfaciliteit in het kader van NHP-experimenten is het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC). Hoewel er op dit moment geen apen gehuisvest worden binnen het Erasmus MC, hebben zij wel een vergunning en faciliteiten voor NHP-experimenten. Het Erasmus MC heeft namelijk een lab met biosafety level (BSL) 3+ (gebouwd volgens BSL4 richtlijnen, maar niet als zodanig geregistreerd, er wordt nu op BSL3 niveau gewerkt. BSL4 niveau is bijvoorbeeld vereist voor onderzoek met het Ebola-virus of het Marburgvirus[147]). Het BPRC heeft labs op ten hoogste BSL3 niveau. Bij een bedreigende opkomende infectieziekte kan de projectvergunning van het Erasmus MC worden gebruikt. De vergunning is al bij voorbaat door de CCD goedgekeurd. In dat geval worden apen uit BPRC beschikbaar gesteld voor deze faciliteit. Het onderzoek met NHP's dat dan in het Erasmus MC wordt gedaan, zal onder toezicht van dierenartsen van het BPRC staan. De dieren verblijven in dit geval 2-3 weken in Rotterdam tot ze na/tijdens het experiment worden gedood.

De Radboud Universiteit had tot 2016 een NHP-faciliteit, maar de huisvestingssystemen en expertise zijn niet meer aanwezig. Nijmeegse hersenonderzoekers hebben samenwerkingsovereenkomsten met het BPRC en het NIN en voeren daar hun onderzoek uit. Het Donders Instituut van de Radboud Universiteit doet bijvoorbeeld onderzoek naar menselijke cognitie en gedrag in gezondheid en ziekte. Hierbinnen werken een aantal onderzoekers aan neurotech-toepassingen (zoals cochleaire implantaten, visuele implantaten en implantaten in de hersenstam), waarvoor zij NHP-experimenten willen gaan doen.

[145] NIN, 'Nederlands Herseninstituut - Master the mind'.
[146] Zie bijv. Roelfsema en Treue, 'Basic Neuroscience Research with Nonhuman Primates'.
[147] Adams, Muchmore, en Richardson, *Non Human Primates in Biomedical Research*.

3.2 In Nederland gebruikte NHP's: ontwikkeling in aantallen over de afgelopen 10 jaar

In deze paragraaf schetst de commissie de ontwikkeling in het gebruik van NHP's voor wetenschappelijk onderzoek. In Nederland werden in 2023 144 apen gebruikt voor onderzoek (zie tabel 2).[148]

	2019	2020	2021[149]	2022	2023
Klauwapen	0	25	2	5	5
Resusapen	117	159	200	145	117
Java-apen	38	28	13	32	22
Totaal	**155**	**212**	**215**	**182**	**144**

Tabel 2 Aantal NHP's gebruikt voor onderzoek in Nederland 2019-2023

Het overgrote deel van de NHP-proeven vindt plaats in het BPRC. Daarnaast wordt een beperkt aantal NHP-proeven gedaan op het NIN (bijvoorbeeld, in 2022 ging het slechts om 2 proeven). Deze NHP's worden voornamelijk gebruikt voor toegepast wetenschappelijk onderzoek en in mindere mate voor fundamenteel onderzoek. NHP's in Nederland worden, in tegenstelling tot in andere landen, niet voor toxicologisch onderzoek gebruikt. In de jaren 2019-2023 zijn schommelingen te zien in de aantallen NHP-experimenten. De toename in 2020/2021 heeft te maken met SARS-CoV-2. Het is daarom belangrijk om verder terug te kijken voor het zien van een trend. Als men verder terugkijkt is er een duidelijke daling te zien in het toepassen van NHP-experimenten (zie tabel 3).[150]

	1995	1999	2011	2023
Totaal aantal NHP-experimenten (WO-, KNAW-instellingen, BPRC)	857	620	345	144

Tabel 3 Aantal NHP's gebruikt voor onderzoek in Nederland 1995, 1999, 2011, 2023.

Onderzoekers moeten aangeven wat de mate van ongerief is bij het NHP-onderzoek dat zij doen (zie paragraaf 1.5). De in Nederland uitgevoerde studies leidden in 2023 tot licht en matig ongerief voor de dieren (92x licht, 47x matig).[151] Uit de analyse van de internationale literatuur blijkt een wereldwijde stijging in het gebruik van niet-invasieve technieken bij primatenmodellen, dit geldt ook voor Nederland. Nederland rapporteert wel een hoger aantal onderzoeken naar infectieziekten met NHP's in 2021. Er is dan ook een toename te zien in de mate van ongerief in 2021 als gevolg van de SARS-CoV-2-pandemie.

Opvallend is dat op dit moment in Nederland wordt gestuurd op aantallen dierproeven, maar dat in de sturing geen onderscheid wordt gemaakt in de mate van ongerief. Daarnaast komt het vaak voor dat proeven worden beëindigd voordat ernstig ongerief intreedt. Dan wordt de NHP in de meeste gevallen gedood (een zogenoemd 'humaan eindpunt'). Omdat de dieren eerder uit de proef zijn gehaald, komt dat niet terug in de cijfers over ongerief.

[148] Onderzoek met NHP beslaat een heel klein aandeel van de totale dierproeven in Nederland (0,04%). In 2023 werden in Nederland 351.872 dierproeven geregistreerd, uitgevoerd door 77 vergunninghouders. NVWA, 'Zo doende 2023: Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit'.
[149] Deze stijging kan verklaard worden door SARS-CoV-2
[150] KNAW, 'Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut of Noodzaak?'
[151] NVWA, 'Zo doende 2023: Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit'.

3.3 NHP-onderzoek in Nederland

Uit de analyse van de Nederlandse primatencentra en interviews met onderzoekers blijkt dat in verscheidene onderzoeksdomeinen op dit moment proeven met NHP's worden gedaan. Daaruit kan een (veelal impliciete) agenda voor onderzoek met NHP's worden afgeleid. Zo wordt in verschillende domeinen geprobeerd om ziektes beter te begrijpen, om vervolgens bij te dragen aan effectieve(re) en/of veilige(re) medicijnen, vaccins en behandelmethodes. In het *domein van infectieziekten* wordt in Nederland onderzoek gedaan naar bijvoorbeeld malaria, dengue, Zikavirus, Rift Valley fever, hepatitis, West-Nijlvirus, tuberculose, HIV/AIDS, rabiës, influenza en SARS-CoV-2. Hoewel er steeds meer bekend is over bestaande infectieziekten, zijn nog niet overal geschikte medicijnen en/of vaccins voor. Daarnaast vragen opkomende infectieziektes om nieuwe vaccins en medicijnen. In het *domein van de neurowetenschappen* wordt NHP-onderzoek uitgevoerd naar de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer en blindheid. De ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer vragen om nieuwe therapieën en behandelmethodes. Lettend op het stijgend aantal patiënten wereldwijd als gevolg van vergrijzing neemt die noodzaak alleen maar verder toe. Het exclusieve belang van NHP-onderzoek in vergelijking met andere experimentele benaderingen is daarbij echter niet evident zoals de commissie in dit rapport laat zien (zie bijvoorbeeld paragraaf 2.4). Voor behandeling van blindheid gebeurt NHP-onderzoek met hersenimplantaten, wat mogelijk nieuwe kansen op behandeling biedt. Bij *auto-immuunziekten en ontstekingsziekten*, zoals multiple sclerose en reumatoïde artritis, bestaan nog veel vragen over ontwikkeling en behandeling ervan. Het verloop van deze ziekten is bij iedere patiënt anders en moeilijk te voorspellen door de complexe interacties tussen onderdelen van het zenuwstelsel. In het *transplantatie-domein* wordt onderzoek gedaan naar het verbeteren van orgaan- en weefseltransplantaties door het verminderen van afstotingsverschijnselen na transplantaties. Dit onderzoek, onder andere op NHP's, is nog volop in ontwikkeling.

Sinds de introductie van de drie V's in Europese en Nederlandse wetgeving, zoals beschreven in 1.4, zijn alle onderzoekers steeds meer bezig met vervangen, verminderen en verfijnen van het NHP-onderzoek. Zo wordt meer gebruik gemaakt van celkweektechnieken, waardoor bepaalde informatie niet meer uit apen hoeft te worden gehaald. Het BPRC is bezig met verfijning door ethologisch onderzoek (observatie en training)—gedragsonderzoekers realiseren zo betere leefomstandigheden en diertrainers proberen zoveel mogelijk stress bij de apen te voorkomen. Dierverzorgers hoeven bijvoorbeeld dankzij de training proefdieren niet meer dwingend vast te houden om een injectie te geven, de dieren bieden uit zichzelf een voet of been aan als gevolg van beloningen. Ook zijn er grote stappen gezet in de sociale en experimentele huisvesting van de apen en houden gedragswetenschappers zich bezig met de samenstelling van de sociale groepen.

Alle NHP-onderzoekers worden geacht volgens de 3V-principes te werken. De vergunningaanvraag wordt hierop getoetst door de DEC's en de CCD. De 3V benadering heeft echter de fundamentele beperking dat de dierproef als uitgangspunt wordt genomen.[152] Een andere benadering is in 2016 door het NCad voorgesteld. Hierbij wordt als uitgangspunt genomen welke kennisvragen een bepaald vakgebied heeft en met welke—bij voorkeur dierproef-vrije—onderzoeksmethodes deze vragen kunnen worden beantwoord. Die kennisvragen vormen het streefbeeld van een vakgebied.[153] Welke kennis willen we, bijvoorbeeld, over 10 jaar hebben en hoe kunnen we deze bereiken zonder NHP's te gebruiken? In plaats van de bestaande focus op de 3V-benadering, zouden onderzoekers

[152] Grimm e.a., 'Advancing the 3Rs'. Grimm e.a.
[153] NCad, 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie'.

zich moeten richten op de onderzoeksvragen van hun vakgebied in de breedste zin. Dit vereist een andere manier van denken en een bijbehorende cultuurverandering—een paradigmaverandering.[154]

Deze streefbeeldbenadering sluit aan bij een bredere verschuiving in Nederland naar meer aandacht voor de ontwikkeling van proefdiervrije innovaties. Hierbij speelt TPI een belangrijke rol.[155] Het TPI-programma ondersteunt de Nederlandse beleidsambities om proefdiervrije innovaties te bevorderen en om proefdieronderzoek uit te faseren. Onder de vlag van het ministerie van LVVN (voorheen LNV) werken verschillende belanghebbenden samen aan projecten die gericht zijn op het verminderen van dierproeven. In 2020 werd besloten om het TPI-programma te verlengen en te intensiveren. Daarnaast investeerde het Nationaal Groeifonds in 2024 124,5 miljoen euro in het CPBT naar de transitie naar proefdiervrije innovatie. Deze financiering ondersteunt onderzoeksprojecten en initiatieven die gericht zijn op het ontwikkelen van alternatieve methoden die geen gebruik maken van dieren. Daarnaast wordt van dit geld training en onderwijs gegeven over NAM's en de implementatie daarvan.[156] In haar evaluatie van de streefbeeldbenadering constateert het NCad "dat met de streefbeelden een goed model is opgesteld om kansen binnen fundamenteel wetenschappelijke onderzoeksgebieden in kaart te brengen. De streefbeelden brengen tevens de uitdaging in beeld om de balans te vinden tussen ambitieuze en grensverleggende doelstellingen en een begaanbare weg met concrete tussendoelen waarmee het veld vooruit kan."[157] Het NCad merkt echter ook op dat bij het opstellen van streefbeelden het maatschappelijk veld tot nu toe niet of onvoldoende betrokken is geweest. Ook is onvoldoende visie op de implementatie en uitwerking van de streefbeelden ontwikkeld. In de toekomst dient gestreefd te worden naar meer aandacht voor maatschappelijke en ethische aspecten, naar duidelijk eigenaarschap van de verschillende subdoelen, naar meer middelen om de gestelde subdoelen te halen en naar monitoring van de voortgang. Voor NHP-onderzoek zijn de al ontwikkelde streefbeelden voor neurowetenschappen en immunologie van belang.[158] Het verdient aanbeveling ook een dergelijk streefbeeld te ontwikkelen voor infectieziekten-onderzoek.

In het kader van het Nederlandse transitiebeleid zijn er talrijke organisaties die zich actief inzetten voor de ontwikkeling en promotie van proefdiervrije alternatieven. Deze organisaties werken samen met wetenschappelijke instellingen, regelgevende instanties en bedrijven om deze alternatieven te bevorderen en te implementeren. Voorbeelden zijn de Stichting Proefdiervrij, People for the Ethical Treatment of Animals (PETA) en de European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA). Deze organisaties spelen een belangrijke rol bij het bewustmaken van de voordelen van alternatieven voor dierproeven. Ze stimuleren de wetenschappelijke gemeenschap om proefdiervrije methoden te omarmen en ondersteunen de overgang naar innovatieve, ethisch verantwoorde onderzoekspraktijken.

Er is meer winst te behalen uit een betere verbinding tussen enerzijds de proefdiervrije innovaties en anderzijds het NHP-onderzoek. Dit zijn vaak nog gescheiden werelden, die elkaar niet goed weten te

[154] Zoals Thomas Kuhn heeft laten zien, is een zekere mate van conservatisme in de wetenschap binnen een bestaand paradigma normaal en zelfs wenselijk. Wanneer het aantal problemen in een paradigma toeneemt en wanneer een alternatief paradigma beschikbaar komt, vindt een paradigmaverandering plaats. Een andere manier van onderzoeksvragen formuleren en onderzoek opzetten via een streefbeeld naar proefdiervrij onderzoek, resulterend in een substantiële vermindering van aantallen dierproeven, komt neer op een dergelijke paradigmaverandering. Kuhn, *The structure of scientific revolutions*. Voor een voorbeeld uit het dierproevendomein van een zekere behoudendheid onder onderzoekers, zie Veening-Griffioen e.a., 'Tradition, Not Science, Is the Basis of Animal Model Selection in Translational and Applied Research'.
[155] TPI, 'Voortgangsrapportage 2022 programma Transitie Proefdiervrije Innovatie'.
[156] Universiteit Utrecht, 'Nationaal Groeifonds investeert 124,5 miljoen euro in transitie naar proefdiervrije innovatie'.
[157] NCad, 'Evaluatie van het NCad advies "Transitie naar proefdiervrij onderzoek"'.
[158] KNAW, 'Excellent hersenonderzoek met minder dierproeven. Kansen en uitdagingen voor proefdiervrij onderzoek in de neurowetenschappen'. NCad, 'Streefbeeld voor proefdiervrije innovaties in de immunologie'.

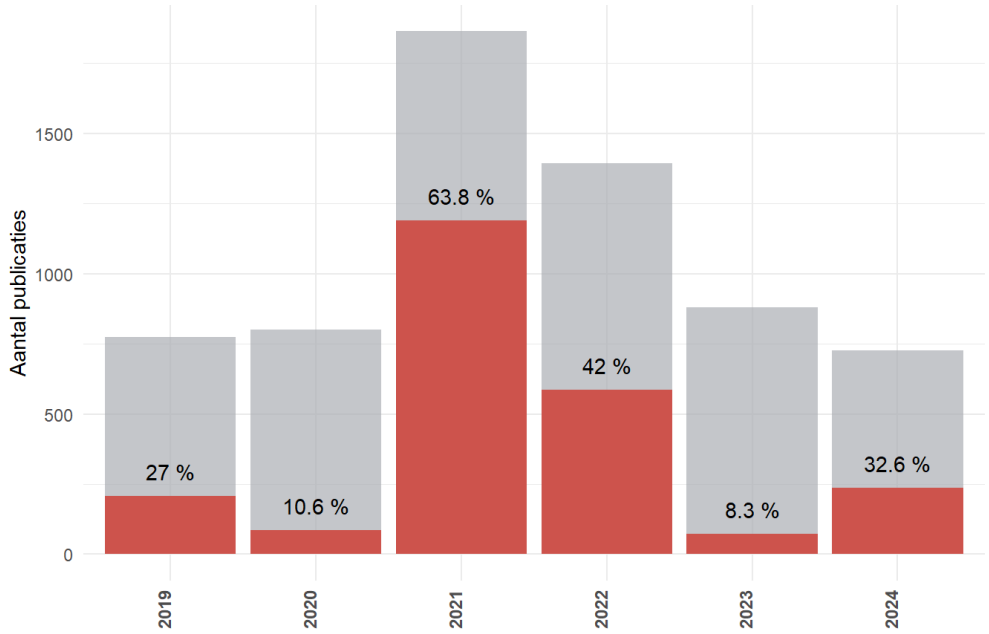
vinden (en soms vermijden), terwijl ze juist veel aan elkaar kunnen hebben. Bekendheid met methoden bij onderzoekers maakt dat een scherpere keuze gemaakt kan worden tussen NAM's of NHP-onderzoek gebaseerd op beter inzicht in de sterke en zwakken kanten van de verschillende methoden. Inzichten uit NHP-experimenten zijn heel relevant voor een onderzoeker die bezig is het ontwikkelen van alternatieven. Zo zijn er bijvoorbeeld recente successen in onderzoek naar taaislijmziekte (cystic fibrosis) met humane darmorganoïden[159], maar gebeurt er ook onderzoek naar deze ziekte met NHP's.[160] Betere samenwerking kan leiden tot vermindering van NHP-experimenten, omdat bestaande kennis beter wordt benut.

Specifiek voor het BPRC zou een koppeling aan onderzoeksinstituten en universiteiten meer interactie met NAM's onderzoekers opleveren. Het BPRC kan het alternatievenveld voeden met NHP-data, vooral als de alternatieven gebaseerd zijn op NHP-(stam)cellen of weefsels, en andersom kan het alternatievenveld het BPRC-onderzoek naar NAM's helpen versterken.

3.4 Belang van Nederlands NHP-onderzoek in internationale context

Nu gekeken is naar aantallen en onderzoeksgebieden van NHP-onderzoek in Nederland, is het belangrijk om ook te kijken naar het wetenschappelijke aandeel van dat onderzoek in internationale context. Het BPRC publiceert zelf jaarlijks het aantal publicaties met de gemiddelde impactfactor[161] van deze publicaties.[162] Ook het NIN houdt het aantal publicaties bij.[163] Uit onze analyse van de internationale literatuur blijkt dat Nederland een belangrijke uitvoerder van NHP-onderzoek is. Nederland staat op de achtste positie als het gaat om grootste uitvoerders van NHP-onderzoek, gemeten naar aantallen publicaties. Nederland is een belangrijke bijdrager aan NHP-onderzoek binnen de EU, zo was Nederland betrokken bij 64% van het gepubliceerde NHP-onderzoek in de EU in 2021 (zie figuur 7). Wereldwijd was de hoogste jaarlijkse bijdrage van Nederland aan al het NHP-onderzoek 2,6% in 2021 (zie figuur 6).

[159] Bierlaagh e.a., 'Repeatability and Reproducibility of the Forskolin-Induced Swelling (FIS) Assay on Intestinal Organoids from People with Cystic Fibrosis'.
[160] Farrow e.a., 'Towards Human Translation of Lentiviral Airway Gene Delivery for Cystic Fibrosis'.
[161] De impactfactor is een maat die weergeeft hoe vaak een wetenschappelijk tijdschrift geciteerd wordt. Van een artikel dat wordt gepubliceerd in een tijdschrift met een hogere impactfactor wordt verwacht dat het vaker gelezen wordt.
[162] BPRC, 'BPRC's onderzoeksresultaten - De bijdrage van ons onderzoek aan de vooruitgang in de medische wetenschap'.
[163] NIN, 'Roelfsema Group - Visual perception, blindness & plasticity'.



Figuur 7 Overzicht van het aantal publicaties met NHP's per jaar in de EU en Nederland sinds 2019

Ook behoort Nederland tot de top 10 landen voor fundamenteel onderzoek in de afgelopen zes jaar (inclusief 2024). Nederland heeft ook een aanzienlijke bijdrage geleverd aan het SARS-CoV-2-onderzoek.

Naast de wetenschappelijke waarde van het onderzoek, is het ook belangrijk om stil te staan bij de geopolitieke aspecten van het NHP-onderzoek in Nederland in internationale context. Nederland heeft één van de bijna 20 primatencentra wereldwijd die een openbare entiteit zijn, hun eigen proefdieren fokken en een eigen onderzoeksprogramma onderhouden (zie 3.1). De grootste concentratie aan primatencentra is in de Verenigde Staten. Europa heeft een beperkt aantal van dit soort primatencentra. Naast Nederland, zijn er primatencentra in Duitsland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk.[164]

Zoals ook in paragraaf 2.3 beschreven, neemt het aanbod van apen voor onderzoek wereldwijd af. Rapporten uit de Verenigde Staten en de Europese Unie tonen aan dat de vraag naar NHP's voor onderzoek hoog is, terwijl het aanbod minder wordt. Na de SARS-CoV-2 pandemie is deze situatie verergerd door het stopzetten van export van apen uit China en andere bevoorradingsproblemen. Het gebrek aan apen uit Zuidoost-Azië en Mauritius, evenals het verbod op de import van wilde apen in de EU, maken het vinden van oplossingen moeilijk. De wens om binnen de EU alleen NHP's uit zelfvoorzienende kolonies te gebruiken, is op korte termijn nog niet realistisch.[165] Landen buiten Europa investeren in zelfvoorzienend zijn in NHP-onderzoek door het bouwen van nieuwe primatencentra.[166] Hoewel Nederlandse NHP-onderzoekers veel samenwerken in internationale consortia, en soms ook NHP-proeven in het buitenland doen, heeft Nederland met het BPRC een zekere mate van zelfvoorziening in NHP-onderzoek.

[164] BPRC, 'Ambitieplan BPRC - voor de periode 2019-2025'.
[165] Grimm e.a., 'Advancing the 3Rs'. Anderson, David en McCall, Kathy, 'Feasibility Study under Article 10 of Directive 2010/63/EU on Sourcing Non- Human Primates Only from Self-Sustaining Colonies'. Kemnitz et al. (2008), *Animal Research in a Global Environment*.
[166] Normile, Dennis, 'China Bets Big on Brain Research with Massive Cash Infusion and Openness to Monkey Studies'. Oliver Milman, 'Plan for US "mini-city" of 30,000 monkeys for medical research faces backlash'.

De welzijnsstandaarden voor NHP-faciliteiten zijn gemiddeld hoger in veel Europese landen dan in andere delen van de wereld. Dit komt door verschillende factoren, waaronder verschillen in wetgeving, praktijken, bewustzijn van de welzijnsbehoeften van NHP's en de gezondheidstoestand van de dieren. Ook landen buiten Europa erkennen het belang van dierenwelzijn en hebben richtlijnen voor het verbeteren van de zorg voor NHP's. Er is overal ook een vorm van ethische beoordeling vereist voor onderzoeksprojecten die NHP's gebruiken. Maar er zijn verschillen in de implementatie en handhaving van de richtlijnen, bijvoorbeeld als het gaat om huisvesting. In het algemeen zijn de EU-richtlijnen de meest gedetailleerde en strikte, terwijl landen als de Verenigde Staten, China en Japan meer variabiliteit in de implementatie en handhaving vertonen.[167]. Zo zijn de minimale kooi- en ruimte-eisen voor apen, afhankelijk van de leeftijd van de dieren, volgens de Europese richtlijn groter dan de minimumvereisten volgens de Amerikaanse richtlijnen.[168] Ook is het huisvesten van NHP's in paren of groepen in Europa gebruikelijker dan in de Verenigde Staten en Azië. Als NHP-onderzoek alleen nog maar buiten Europa zou plaatsvinden, zou dit waarschijnlijk leiden tot een netto afname van het dierenwelzijn en daarmee ook van de kwaliteit van het onderzoek.

[167] Chatfield en Morton, 'The Use of Non-human Primates in Research'. SCHEER, *Final Opinion on the Need for Non-Human Primates in Biomedical Research, Production and Testing of Products and Devices (Update 2017).* Bayne, Hau, en Morris, 'The Welfare Impact of Regulations, Policies, Guidelines, and Directives and Nonhuman Primate Welfare'.
[168] Coleman e.a., 'Common Husbandry, Housing, and Animal Care Practices'.

4 New Approach Methodologies

De opkomst van onderzoek met menselijk weefsel, stamcellen, celkweeksystemen, computermodellen en data-analyse heeft het scala aan methodologische mogelijkheden voor het onderzoek naar de effecten van behandelingen uitgebreid. Deze zogeheten New Approach Methodologies (NAM's) verschillen in techniek, volwassenheid en toepassingsgebied.[169] In 2016 introduceerde het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA) de term NAM voor methoden zoals *in silico* benaderingen en *in vitro* experimenten.[170] NAM's worden niet alleen ontwikkeld om dierproeven te vervangen, maar kunnen ook los daarvan bijdragen aan het begrip van humane ziektemechanismen en het effect van chemische stoffen op humane cellen en weefsels.

Onderzoek met NHP's kent een lange wetenschappelijke traditie. Hoewel onderzoek met proefpersonen soms de voorkeur geniet, brengt onderzoek op mensen in vroege stadia risico's met zich mee en vindt het vaak plaats in minder gecontroleerde omgevingen dan dierproeven, zodat het moeilijker is om effecten nauwkeurig te meten en te interpreteren. Dierproeven, en in het bijzonder onderzoek met NHP's, worden daarom ingezet in de vroege stadia van onderzoek naar de effectiviteit en bijwerkingen van behandelingen. Onderzoekers erkennen echter ook de beperkingen van onderzoek met NHP's.[171] NAM's kunnen een alternatief model zijn voor dierproeven, maar voor veel NAM's moet nog worden aangetoond dat ze voor specifieke toepassingen een voldoende beeld geven van de effecten, al dan niet in combinatie met andere onderzoeksmethoden. In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de NAM's die onderzoekers voor vergelijkbare onderzoeksdoelen kunnen inzetten als waar ze proeven op NHP's voor inzetten en de bijdrage die NAM's kunnen leveren aan de afbouw van de proeven op NHP's.

Controlled Human Infection Models (CHIM's) worden meestal niet onder NAM's geschaard maar dienen hier wel genoemd te worden.[172] In deze studies worden gezonde mensen geïnfecteerd met bijvoorbeeld malaria. Zo kunnen malariavaccins worden getest. Dergelijke CHIM's om vaccins te testen kunnen alleen plaatsvinden met ziekten waartegen een goed geneesmiddel bestaat.

NAM's, CHIM's en ander, geavanceerd onderzoek direct op mensen kunnen samen een transitie bevorderen naar wetenschappelijk onderzoek met minder of mogelijk zonder NHP's. Het is belangrijk daarbij te bedenken dat dergelijke maatschappelijke transities een multi-actor en multi-issue inzet vergen. Dat betekent dat niet alleen geïnvesteerd moet worden in het 'wetenschappelijk-technische' onderzoek naar alternatieven, maar ook in nieuwe rollen, waarden, verantwoordelijkheden van bijvoorbeeld onderzoekers, regulatoire instanties, onderzoek-financiers, tijdschriften, patiënten en burgers. Wat is nodig om burgers vaccins te doen accepteren die niet op NHP's zijn getest? Hoe kunnen onderzoek-financiers, tijdschriften en regelgevende instanties gestimuleerd worden om nog vaker dan nu al het geval is andere modellen dan NHP-modellen te accepteren als goede wetenschappelijke basis?

[169] Voorheen werd NAM ook wel als afkorting van 'non-animal model' gebruikt. De commissie gebruikt de bredere betekenis van 'New Approach Methodology' omdat bij sommige van deze NAM's nog wel dierlijk materiaal in enige vorm gebruikt wordt.
[170] European Chemicals Agency., *New Approach Methodologies in Regulatory Science*.
[171] RIVM, 'Landscape New Approach Methodologies (NAMs) safety assessment pharmaceutical products'.
[172] Sauerwein, Roestenberg, en Moorthy, 'Experimental Human Challenge Infections Can Accelerate Clinical Malaria Vaccine Development'. Roozen e.a., 'Single Immunization with Genetically Attenuated PfΔmei2 (GA2) Parasites by Mosquito Bite in Controlled Human Malaria Infection'. Bijker, Sauerwein, en Bijker, 'Controlled Human Malaria Infection Trials'. Rid en Roestenberg, 'Judging the Social Value of Controlled Human Infection Studies'. Shah e.a., 'Ethics of Controlled Human Infection to Address COVID-19'.

4.1 Verhouding tussen NAM's en NHP-experimenten

Er zijn verschillende manieren waarop NAM's een alternatief voor onderzoek op NHP's zouden kunnen vormen. Deze alternatieven hebben overigens ook weer elk hun specifieke beperkingen, die de commissie hieronder zal benoemen. Een eerste voordeel van NAM's is dat zij inzicht kunnen geven in effecten en risico's van een behandeling waardoor met meer vertrouwen de behandeling direct op mensen kan worden toegepast, zonder eerst experimenten met NHP's te doen.[173] Ten tweede kunnen NAM's in sommige gevallen in vergelijkbare mate of zelfs beter inzicht geven in de effecten en risico's van behandelingen dan experimenten met NHP's.[174] Ten derde kunnen NAM's meer scherpte brengen in de keuze tussen verschillende dierproefmodellen als toch een dierproef noodzakelijk is. Als laatste kunnen NAM's, doordat zij vaak enkelvoudige orgaanmodellen betreffen, preciezere informatie geven over de behandeling, waardoor de onderzoeker de onderzoeksvraag kan aanscherpen of de behandeling kan verbeteren voordat onderzoek op NHP's of mensen volgt. Hierdoor kan de belasting op NHP's lager zijn of kunnen er minder NHP's nodig zijn. Het blijft overigens erg afhankelijk van de precieze onderzoeksgebieden en onderzoeksvragen in hoeverre NAM's daadwerkelijk NHP's kunnen vervangen. Ook daarom is de hiervoor genoemde streefbeeldbenadering, waarin niet wordt uitgegaan van de NHP-proef maar van de achterliggende onderzoeksvraag, van groot belang.

Bovendien kunnen NHP's ook een rol spelen in de transitie naar proefdiervrij onderzoek. Of NHP's op een betrouwbare en voorspelbare manier kunnen worden vervangen door NAM's, hangt immers ook af van de mogelijkheden om de nieuwe situatie (met NAM's) te kunnen vergelijken met de oude (met NHP's).

Het scala aan NAM's is veelzijdig en groot. Systematische literatuuranalyses zijn strikt genomen geen NAM, maar de commissie noemt ze wel in dit verband omdat een systematische literatuuranalyse informatie kan opleveren die inzicht geeft dat een dierproef niet nodig is of dat het niet zinvol is, gezien de resultaten van eerder onderzoek.[175]

4.2 Belangrijkste groepen NAM's

In deze paragraaf worden de NAM's beschreven in twee groepen: NAM's gebaseerd op *in vitro* methoden (op organen of weefsel lijkende modellen buiten het lichaam) en *in silico* methoden (die bestaande bronnen benutten en hier gecomputeriseerde analyses op uitvoeren). Overigens zullen NAM's heel vaak in combinaties worden gebruikt, waarbij bijvoorbeeld *in vitro* onderzoeksmethoden worden gecombineerd met klinisch onderzoek en *in silico* analyses.

In vitro methoden

Bij *in vitro* methoden houden onderzoekers vooral cel- en weefselstructuren van een (menselijk of dierlijke) donor buiten het lichaam in leven in daarvoor ontwikkelde kweekmedia. Heel kort samengevat: dat kan in de vorm van organoïden (waarbij adulte stamcellen of geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) vereenvoudigde weefsels vormen die lijken op delen van organen

[173] Zie bijvoorbeeld voor infectie van een longepitheelmodel met tuberculose: Barclay e.a., 'Airway epithelial cells mount an early response to mycobacterial infection'.
[174] Eichmüller en Knoblich, 'Human Cerebral Organoids—a New Tool for Clinical Neurology Research'.; Menon, Muglia, en Levin, 'Review on new approach methods to gain insight into the feto-maternal interface physiology'.
[175] Ritskes-Hoitinga e.a., 'Systematic Reviews of Preclinical Animal Studies Can Make Significant Contributions to Health Care and More Transparent Translational Medicine'. NCad, 'Handreiking Synthesis of Evidence in proefdieronderzoek'.

zoals de darm, long of lever[176]), organ-on-chip (waarbij een synthetische 'chip', voorzien van kleine kanaaltjes voor vloeistof, orgaan- of celweefsel bevat en sensoren om één of meerdere specifieke functies van dat weefsel te meten[177]) of *ex vivo* weefselculturen (weefsels, vaak in dunne plakken, die direct komen uit organen van de donor). Veel van deze technieken maken gebruik van de ontwikkeling van stamcellen naar specifieke cellen waarbij de kenmerken via de genetische samenstelling van de patiënt of donor, terugkomen in het model.[178] Daarmee ontstaan simpele of meer complexe modellen die lijken op de menselijke lever, huid, nier, enz. Technieken als iPSC maken het mogelijk de effecten van een behandeling op patiënt-specifieke cellen in kaart te brengen. Deze NAM's vormen daarmee modellen die direct afkomstig zijn uit of sterk lijken op de patiënt die uiteindelijk de behandeling zal ondergaan; zo kunnen de effecten van een behandeling goed in kaart worden gebracht, soms voor een grotere groep patiënten en soms voor specifieke patiënten—dit is een voorbeeld van 'personalised medicine'.[179] Overigens kan het dan nog wel zijn dat dierproeven en NHP-onderzoek nog steeds nodig zijn voor de behandeling die daarop volgt. Daarnaast kunnen deze modellen ook gebruikt worden om de toxische effecten van stoffen of het milieu in kaart te brengen.[180] Vooral voor toxische effecten op hart en lever is dit al in een geavanceerd stadium. Overigens worden NHP's in Nederland niet gebruikt voor toxiciteit onderzoek.

De verschillende *in vitro* methoden kennen allemaal hun eigen ontwikkelfase, beperkingen en uitdagingen. Bij veel van deze methodes wordt nu (anno 2024) gewerkt aan standaardisatie en kwalificatie voor specifieke gebruikscontexten.[181] Zonder deze laatste stap kunnen de farmaceutische industrie en regulatoren niet overgaan tot implementatie. Nederland is een koploper in onderzoek met organoïden en organ-on-chip.[182] In het streefbeeld voor dierproefvrij hersenonderzoek wordt verwacht dat binnen vijf tot tien jaar ook meer celtypen van de hersenen en meer complexe hersenmodellen (naast organoïden, ook zogenoemde 'assembloïden') *in vitro* kunnen worden ontwikkeld voor hersenonderzoek.[183] Op dit moment worden technieken als organoïden met name ingezet voor het onderzoeken van het potentieel van een mogelijke behandeling voor een bepaalde ziekte, het onderzoek naar ziektes in de preklinische fase en het ontwerpen van een *toolkit* voor toekomstige transplantaties.[184]

Er is nog weinig onderzoek met NAM's op basis van cellen en weefsels van NHP's. Als in NHP-organoïden (of rechtstreeks in humane organoïden) dezelfde effecten gemeten worden als in NHP's zelf, zou dit kunnen leiden tot minder NHP-experimenten.[185] De database met uitkomsten van NHP-experimenten uit het verleden zou op deze manier kunnen worden ingezet om NAM's te kwalificeren

[176] RIVM, 'Landscape New Approach Methodologies (NAMs) safety assessment pharmaceutical products'.
[177] Ingber, 'Human Organs-on-Chips for Disease Modelling, Drug Development and Personalized Medicine'.
[178] Mijnders, Fuchs, en Nieuwenhuis, 'Mogelijke toepassingen van organoïden in de geneeskunde'.
[179] Leung e.a., 'A Guide to the Organ-on-a-Chip'.
[180] Veel van de tests op toxiciteit gebeuren volgens de OECD richtlijnen: OECD, 'Guidelines for the Testing of Chemicals'.
[181] Waar bij de invoering van NAM's voor het testen van chemische stoffen de begrippen 'validatie' — 'acceptatie' worden gebruikt, gebruikt men bij NAM's voor farmaceutische producten bij voorkeur de begrippen 'kwalificatie' — 'toelating'. Bij de kwalificatie van NAM's voor farmaceutische toepassingen gaat het vooral om vast te stellen dat NAM's 'fit for purpose' in een specifieke gebruikscontext zijn. De commissie zal daarom van de 'kwalificatie' van NAM's spreken en niet van de 'validatie' van NAM's. Zie RIVM, 'Towards the Future of Toxicity Testing. Landscape New Approach Methodologies (NAMs) Safety Assessment Pharmaceutical Products'. RIVM, 'Landscape New Approach Methodologies (NAMs) Safety Assessment Chemical Substances'. En over de rol van de EMA hierbij: EMA, 'Ethical Use of Animals in Medicine Testing'.
[182] Shoji e.a., 'Global Meta-Analysis of Organoid and Organ-on-Chip Research'. Shoji e.a.
[183] KNAW, 'Excellent hersenonderzoek met minder dierproeven. Kansen en uitdagingen voor proefdiervrij onderzoek in de neurowetenschappen'. Zie ook het recente werk: Onesto, Kim, en Pasca, 'Assembloid models of cell-cell interaction to study tissue and disease biology'.
[184] Miura e.a., 'Engineering Brain Assembloids to Interrogate Human Neural Circuits'; Shoji e.a., 'Global Meta-Analysis of Organoid and Organ-on-Chip Research'. Ewart e.a., 'Performance Assessment and Economic Analysis of a Human Liver-Chip for Predictive Toxicology'.
[185] Zie bijv. Kawasaki e.a., 'Farm and Companion Animal Organoid Models in Translational Research'. Ganesh e.a., 'A Rectal Cancer Organoid Platform to Study Individual Responses to Chemoradiation'.

voor relevante gebruikscontexten. Zo wordt door de industrie nu al data uit muizen-proeven ingezet om NAM's op basis van muisweefsels en stamcellen te kwalificeren.[186] Dit geldt alleen als de ziekteverwekker dezelfde is en niet bij nieuwe of nog onbegrepen ziektes. En overigens zullen modellen uiteindelijk altijd gekwalificeerd moeten worden voor een gebruikscontext bij de mens.

Er zijn ook beperkingen aan *in vitro* methoden. Ten eerste verkrijgen onderzoekers de weefsels of cellen vaak uit levende organismen. Het gebruiken, reproduceren en in stand houden van weefsels buiten het lichaam van een mens of dier is ingewikkeld—sommige cellen verliezen dan een deel van hun functies. Daardoor gaan veel modellen verloren tijdens het onderzoek of ontstaat slechts inzicht in een kleine periode van blootstelling aan de behandeling. Bovendien is een *in vitro* model van één orgaan nog lastig te koppelen aan effecten in andere organen, of aan natuurlijke barrières zoals de bloed-hersen-barrière en aan systemische effecten van bijvoorbeeld afbraakproducten van medicijnen in verschillende onderdelen van het lichaam. In verschillende onderzoeken wordt al wel veel vooruitgang geboekt.[187] Ondanks een aanzienlijke vooruitgang in het ontwikkelen van gekoppelde orgaanmodellen, is het tot nu toe onmogelijk gebleken om een compleet orgaan- of mensmodel, zoals het immuunsysteem, met deze NAM's te construeren dat álle functies integreert door gebrek aan inzicht in kinetiek en metabolisme.[188]

Bovendien zijn er juridische beperkingen voor de inzet van NAM's als onderzoekers hiervoor gebruik willen maken van gedoneerd humaan weefselmateriaal— daarbij kan twijfel rijzen of de donor wel volledige toestemming heeft gegeven voor dit specifieke gebruik.[189] In dit verband is er ook discussie over het recht op intrekking van toestemming, waardoor het moeilijk is om NAM's op basis van menselijke weefsels en cellen beschikbaar te houden voor langere tijd. Het Wetsvoorstel zeggenschap lichaamsmateriaal, dat nog in voorbereiding is, werpt hiervoor nog strengere restricties op.[190]

Tot slot zijn er nog duidelijke grenzen aan het gebruik van *in vitro* methoden in NAM's wetenschappelijk onderzoek. Experimenten met NAM's moeten reproduceerbaar zijn, zoals alle wetenschappelijke experimenten.[191] Dit is complex, omdat de reproduceerbaarheid van biomedisch onderzoek in algemene zin onder druk staat, onder meer door een gebrek aan transparantie en toegang tot data. De gezochte effecten moeten meetbaar zijn binnen het NAM-model en de weefsels moeten voor langere tijd kunnen worden onderzocht om zeker te zijn van het (blijvende) effect van een reactie en het optreden van eventuele neveneffecten. Het standaardiseren van organ-on-chip-modellen en de validering van kwantitatieve metingen in vergelijking met metingen in mensen is nog volop in ontwikkeling.[192] Voor dergelijke standaardisatie dienen extra middelen beschikbaar te komen; dit standaardisatieonderzoek zal goed in publiek-private samenwerkingen kunnen gebeuren. De potentiële waarde van NAM's in aanloop naar klinische studies blijkt bijvoorbeeld uit de nasleep van klinische trials waar onverwachte effecten in de mens werden gezien. Bijvoorbeeld de first-in-human trial met BIA 10-2474, die leidde tot de dood van een proefpersoon en een trial met TGN1412

[186] Kang e.a., 'Complex in vitro models positioned for impact to drug testing in pharma'.
[187] Zie bijvoorbeeld: Ronaldson-Bouchard e.a., 'A Multi-Organ Chip with Matured Tissue Niches Linked by Vascular Flow'. Picollet-D'hahan e.a., 'Multiorgan-on-a-Chip'. Vasconez Martinez, Frauenlob, en Rothbauer, 'An Update on Microfluidic Multi-Organ-on-a-Chip Systems for Reproducing Drug Pharmacokinetics'. Sasserath e.a., 'Differential Monocyte Actuation in a Three-Organ Functional Innate Immune System-on-a-Chip'.
[188] Kim e.a., 'Recent Development of Brain Organoids for Biomedical Application'.
[189] NCad, 'De beschikbaarheid en toegankelijkheid van menselijk weefsel voor biomedisch onderzoek en onderwijs'. Voor organoïden, zie De Jongh e.a., 'Organoids'.
[190] Minister van VWS, Wetsvoorstel zeggenschap lichaamsmateriaal. Memorie van Toelichting.
[191] Collins en Tabak, 'NIH plans to enhance reproducibility'.
[192] Nahon e.a., 'Standardizing Designed and Emergent Quantitative Features in Microphysiological Systems'.

die leidde tot een onverwachte cytokinestorm in mensen, terwijl deze medicijnen uitvoerig waren getest in muizen en NHP's.[193] Achteraf bleek BIA 10-2474 dodelijk voor humane neuronen *in vitro* door aspecifieke target binding en toonden *in vitro* proeven met humane bloedcellen belangrijke verschillen aan tussen de respons van NHP's en mensen.[194] Deze voorbeelden pleiten voor het meenemen van humane *in vitro* data in pre-klinisch onderzoek, al bewijst dat niet dat deze data afdoende waren geweest om zonder NHP-studies tot klinische trials te komen.

Op termijn kunnen de *in vitro* NAM's voor een deel van de onderzoeksvragen de fase tussen laboratoriumonderzoek en klinische studies overbruggen zonder de tussenstap van NHP-experimenten.[195] De ontwikkeling van NAM's waarbij deze steeds meer eigenschappen van menselijke modellen krijgen, kan overigens ook leiden tot nieuwe ethische vragen, zoals nu al bij de toepassing van menselijke hersenorganoïden.[196]

In silico methoden

Een tweede groep NAM's gebruikt computers en artificiële intelligentie (AI) om bestaande informatie op een andere manier te gebruiken, waardoor nieuwe inzichten ontstaan: de *in silico* methoden. *In silico* methoden gebruiken vaak voorspellende mathematische modellen en worden, evenals de andere NAM's, vaak in combinatie met elkaar en met andere methoden ingezet. Hierdoor krijgen onderzoekers schattingen van de waarschijnlijkheid van de opname, verdeling, metabolisme, uitscheiding en biologische werking van stoffen.[197] Een voorbeeld is een computermodel dat met AI geautomatiseerd datasets kan analyseren om parameters te identificeren die de werking van een behandeling kunnen voorspellen. Een tweede voorbeeld is het gebruik van big-data analysemethodes om bestaande datasets uit verschillende onderzoeken te combineren en zo nieuwe inzichten te krijgen. Deze inzichten zijn dus niet alleen afhankelijk van de kwaliteit van computers en programmatuur, maar ook van de beschikbaarheid, kwaliteit en relevantie van de onderliggende databronnen.

Het gebruik van deze *in silico* NAM's levert met name in een vroeg stadium van het onderzoek aanwijzingen voor nader onderzoek op. Ook kunnen NAM's zo helpen om experimenten beter in te richten. Deze *in silico* NAM's spelen met name een rol in het versnellen van de exploratieve fase van het onderzoek, waarbij onderzoekers inzicht proberen te krijgen in de relevante parameters. Daarmee kunnen deze NAM's mogelijk dierproeven vervangen in de vroege, verkennende fasen van onderzoek. Dat kunnen deels de proeven op NHP's zijn, maar gelet op de complexiteit van deze proeven zullen deze NAM's vaker bijdragen aan de vervanging van dierproeven die eerder in het onderzoeksproces plaatsvinden.[198] Overigens zijn er ook aanwijzingen dat *in silico* modellen in sommige gevallen beter de effecten in de mens kunnen voorspellen dan dierproefmodellen.[199]

4.3 Substitutie van NHP-experimenten door NAM's

Omdat een dierproef en een NAM nooit precies hetzelfde meten, kunnen dierproeven niet zomaar één op één door NAM's vervangen worden. De onderzoeksvraag moet hierbij leidend zijn, en vaak is een combinatie van NAM's het alternatief. Die onderzoeksvraag, of probleemdefinitie, zou dan ook

[193] Kaur e.a., 'TGN-1412 and BIA-2474 Trials with Tragic End'.
[194] van Esbroeck e.a., 'Activity-Based Protein Profiling Reveals off-Target Proteins of the FAAH Inhibitor BIA 10-2474'. Eastwood e.a., 'Monoclonal antibody TGN1412 trial failure explained by species differences in CD28 expression on CD4+ effector memory T-cells'.
[195] Shoji e.a., 'Global Meta-Analysis of Organoid and Organ-on-Chip Research'.
[196] Zie bijv. Hoppe e.a., 'Human Brain Organoid Code of Conduct'.
[197] Madden e.a., 'A Review of *In Silico* Tools as Alternatives to Animal Testing'.
[198] Portugal-Cohen e.a., 'Exploitation of alternative skin models from academia to industry'.
[199] Passini e.a., 'Human In Silico Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity'.

het beginpunt in het ontwikkel- en implementatietraject van NAM's moeten zijn.[200] Daarbij speelt de 'gebruikscontext' (Context of Use) een essentiële rol: "*a full, clear and concise description of the way a novel methodology is to be used and the medicine development related purpose of the use*".[201] Die gebruikscontext kan betrekkelijk generiek zijn (kinderen tot 12 jaar) of veel specifieker (mensen met een bepaalde genetische karakteristiek).

Zo maakt menselijke stamceltechnologie het mogelijk om genetische variaties tussen mensen mee te nemen in laboratoriumonderzoek met NAM's. Hierdoor kunnen gepersonaliseerde modellen worden ontwikkeld die beter de effecten van stoffen bij verschillende genetische achtergronden simuleren, voor zowel ziektemodellering als geneesmiddelenontwikkeling.

AI-onderzoekers zijn in staat om grote hoeveelheden data snel te analyseren en de waarschijnlijkheid van de toepasbaarheid van experimenten te voorspellen. Dit vermindert de noodzaak van dierproeven omdat met deze AI-ondersteuning *in vitro* en *in silico* modellen steeds beter worden in het voorspellen van de menselijke respons op bepaalde behandelingen.[202] Bij monogenetische aandoeningen, zoals taaislijmziekte, vormen organoïden zelfs een beter model dan een diermodel, door de genetische heterogeniteit van *CFTR*-mutaties in het gen dat de 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (*CFTR*) codeert.[203]

Hoewel deze vooruitgang hoopgevend is en leidt tot substitutie van NHP-experimenten, zijn veel onderzoekers van mening dat NAM's op dit moment het gebruik van proefdieren nog niet volledig kunnen terugdringen.[204] Traditioneel bieden NAM's voornamelijk inzicht in de effecten op moleculen, genen, cellen of eiwitten, en geven ze aanwijzingen voor de mogelijke effecten bij de uiteindelijke doelgroep. Maar om volledig inzicht te krijgen in hoe deze resultaten zich vertalen naar de patiënt, worden meestal aanvullende *in vivo* proeven nodig geacht.[205] Deze *in vivo* proeven bieden inzicht in de effecten over langere tijd, bij verschillende typen patiënten en in wisselwerking met andere lichaamssystemen zoals het immuunsysteem. Een voorbeeld is de lever—belangrijk in de omzetting van veel stoffen tot een werkbaar of juist een toxisch middel—want hoewel er reeds geavanceerde lever organoïden zijn, kan de uitscheiding van stoffen of de ophoping in bepaalde organen nog steeds alleen *in vivo* gemeten worden, hoewel farmacokinetische of biokinetische computermodellen soms ook met succes gebruikt worden. Daarmee is het bijvoorbeeld mogelijk om *in vivo* concentraties van teststoffen en hun stofwisselingsproducten in een orgaansysteem te voorspellen.[206] Dit soort modellen gebruikt kennis over anatomie en fysiologie van het organisme en kennis over de fysisch-chemische eigenschappen van een stof om het verloop van concentraties in de verschillende organen te voorspellen.[207]

Ook de statistische power van experimenten speelt een belangrijke rol. Wanneer bijvoorbeeld bij stamcelonderzoek gewerkt wordt met materialen van verschillende donoren, is het essentieel om voldoende proefpersonen en voldoende metingen te doen om het benodigde statistisch onderscheidingsvermogen (power) te behalen. Vanwege bijvoorbeeld de kosten van de proeven of

[200] RIVM, 'Infectieziektenbestrijding'.
[201] EMA, 'Essential considerations for successful qualification of novel methodologies'.
[202] Corradi e.a., 'The Application of Natural Language Processing for the Extraction of Mechanistic Information in Toxicology'.
[203] Chen e.a., 'Pharmacological analysis of CFTR variants of cystic fibrosis using stem cell-derived organoids'.
[204] Burm e.a., 'Alternative Methods for the Use of Non-Human Primates in Biomedical Research'.
[205] Schmeisser e.a., 'New Approach Methodologies in Human Regulatory Toxicology – Not If, but How and When!' ; Daniel, 'Extracorporeal perfusion of isolated organs of large animals – Bridging the gap between in vitro and in vivo studies'.
[206] Combes e.a., 'Early Predictors for Infection Recurrence and Death in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia'.
[207] Blaauboer, 'Biokinetic Modeling and in Vitro–in Vivo Extrapolations'.

door uitval van proefsubjecten kan de statistische zeggingskracht onder druk komen te staan.[208] Ook bij NHP-experimenten is de statistische power van het onderzoek soms klein doordat heel kleine aantallen apen worden gebruikt. NHP-onderzoek is daardoor in veel gevallen *underpowered*.[209] Hoe groot de steekproef van een model moet zijn om voldoende statistische zeggingskracht te hebben, is overigens afhankelijk van de onderzoeksvraag en de gebruikscontext.[210]

NAM's kunnen zelfs een stimulerend effect hebben op het aantal dierproeven doordat ze sneller en scherper onderzoeksvragen beantwoorden die leiden tot kandidaatgeneesmiddelen die op dit moment nog steeds volgens EMA-richtlijnen deels in dierproeven gekwalificeerd moeten worden voor relevante gebruikscontexten. Ook is voor het gebruik van bepaalde NAM's soms dierlijk materiaal noodzakelijk.

Ook bij regelgevende instanties is veel aandacht voor de vermindering en vervanging van dierproeven in het algemeen en NHP-experimenten in het bijzonder. Binnen de EMA is een schrijfgroep actief om te reflecteren op waar NHP's voor geneesmiddelenontwikkeling nog noodzakelijk zijn, wat de mogelijkheden zijn binnen de huidige internationale richtlijnen om NHP-gebruik te verminderen (in aantal, ongerief of volledig vervangen) en wat de mogelijkheden zijn om NAM's gericht in te zetten in het bredere kader om NHP-gebruik tot een minimum terug te kunnen brengen. Hiervoor wordt gesproken met verschillende consortia uit de medische wereld en farmaceutische industrie om alle alternatieven voor NHP-experimenten in kaart te brengen. De EMA zal hiermee aanbevelingen doen aan de farmaceutische industrie over wat er nodig is om een NAM als adequate vervanging van een NHP-experiment te beoordelen. Aanleiding voor dit EMA-advies was het wereldwijde tekort aan NHP's tijdens de SARS-CoV-2-crisis. De FDA heeft toen een *position paper* gepubliceerd over het gebruik van NHP's. Daarin werden de relevante ICH-guidelines geciteerd.[211] De EMA wil NAM's in kaart brengen zodat kleinere farmaceutische bedrijven niet te snel NHP-experimenten toepassen, maar ook alternatieven overwegen die de EMA ondersteunt. Een voorbeeld van dit soort NAM's zou recent lymfoïde orgaan-op-chip onderzoek kunnen zijn waarmee booster strategieën voor mRNA vaccins kunnen worden gemodelleerd.[212] Het conceptadvies zal vermoedelijk in de loop van 2025 worden opengesteld op de EMA-website voor publieke consultatie; de NHP Onderzoekscommissie heeft geen inzage gehad in een conceptversie van dit rapport.

In het algemeen stimuleren de EMA en het CBG dat NAM-onderzoekers in een zo vroeg mogelijk stadium contact zoeken met de regelgevende instanties. Zo kan het hele traject van de NAM-ontwikkeling en -implementatie beginnen met een heldere probleemstelling, 'fit for purpose' en 'context of use'.

De diversiteit in NAM's en het brede scala aan onderzoeksvragen en gebruikscontexten betekenen dat een directe vergelijking tussen de inzet van NAM's en NHP-experimenten moeilijk te maken is. Wel zien onderzoekers veelbelovende NAM's die binnen korte of langere termijn de NHP-experimenten voor een (groot) gedeelte kunnen vervangen (zie ook tabel 4). NHP-experimenten kennen, in vergelijking met veel NAM's, belangrijke beperkingen in hun kwalificatie voor mens-relevante gebruikscontexten. De vergelijkbaarheid met de uiteindelijke doelgroep dient vaak nog in klinisch onderzoek bepaald worden. Op dit moment zijn NAM's echter nog niet in staat om alle

[208] Brunner e.a., 'Power and Optimal Study Design in iPSC-Based Brain Disease Modelling'.
[209] Bliss-Moreau e.a., 'Improving Rigor and Reproducibility in Nonhuman Primate Research'.
[210] Huber e.a., 'Strength of Nonhuman Primate Studies of Developmental Programming'.
[211] Brown en Wange, 'Considerations Regarding the Use of Nonhuman Primates in Assessing Safety Endpoints for Pharmaceuticals'.
[212] Jeger-Madiot e.a., 'Modeling memory B cell responses in a lymphoid organ-chip to evaluate mRNA vaccine boosting'.

onderzoeksvragen te beantwoorden waarvoor NHP-experimenten nodig worden geacht. Bij zowel NAM's als NHP-experimenten kunnen vertaalbaarheid en statistische kracht problematisch zijn, maar NAM's kunnen beter de reacties op moleculair en cellulair niveau voorspellen. NAM's schieten vaak nog tekort in het simuleren van de complexiteit van een heel orgaansysteem of organisme over langere tijd, ondanks alle recente vooruitgang om (delen van) organen in vitro na te bouwen.

Nog een andere manier om mogelijk minder NHP-onderzoek te doen is een verbeterde internationale coördinatie en kennisuitwisseling. Meer internationale samenwerking kan leiden tot minder NHP-experimenten doordat onnodige herhaling wordt voorkomen. Onnodige herhaling kan ook voorkomen worden door preregistratie van NHP-experimenten.[213] Andere partijen in het wetenschappelijk proces, zoals tijdschriften en onderzoekfinanciers, kunnen hierbij ook een stimulerende en faciliterende rol spelen. In het kader van TPI worden hiervoor Helpathons georganiseerd, waarbij onderzoekers elkaar helpen met het beantwoorden van wetenschappelijke en maatschappelijke vraagstukken, bijvoorbeeld met het vinden van passende NAM's.[214] De kennisuitwisseling kan ook door een meer ziektebeeld-overstijgende benadering van onderzoek gebeuren, waarbij aan de hand van profielen van specifieke patiëntgroepen de werking van een behandeling bij meerdere ziekten wordt onderzocht. Ook kunnen behandelingen voor bepaalde ziektebeelden aangepast worden zodat ook patiënten met verwante ziektebeelden hiervan gebruik kunnen maken.[215] De eventueel uitgevoerde onderzoeken op NHP's kunnen daarmee breder bijdragen aan de wetenschappelijke kennisontwikkeling.

Tijdens de door de commissie gehouden consultatie van NAM-onderzoekers bleek dat in de nabije toekomst significante NAM-ontwikkelingen te verwachten zijn, maar ook dat de verwachting is dat voorlopig NHP-proeven nog noodzakelijk zullen blijven.

4.4 De rol van het bedrijfsleven in het gebruik van NHP's en het zoeken naar alternatieven

In Nederland doen de biomedische en farmaceutische industrie binnen Nederland geen zelfstandig onderzoek met NHP's. Ze kunnen daartoe wel opdracht geven aan het BPRC, of onderzoek doen in het buitenland. Gezien de vraagstelling aan de commissie heeft deze niet onderzocht in hoeverre deze industrieën van andere dieren gebruik maken. Wel is duidelijk dat experimenten met proefdieren gebruikt worden om het onderzoek van het laboratorium naar de kliniek te brengen.

Verder zijn industriële partijen in Nederland en Europa, samen met universiteiten en andere publieke onderzoekscentra, actief betrokken bij het onderzoek naar NAM's.[216] Totdat relevante NAM's—dat wil zeggen: passend voor de bedoelde gebruikerscontext—zijn gekwalificeerd en door de EMA geaccepteerd, zullen bedrijven deze NAM's niet toepassen als vervanging van dierproeven omdat ze dan een te groot risico lopen dat hun product niet wordt toegelaten.[217] Meer samenwerking tussen verschillende industriële partijen zou het onderzoek naar NAM's minder gefragmenteerd maken, maar concurrentieoverwegingen kunnen dergelijke samenwerking belemmeren. De in paragraaf 1.5.4 genoemde 'houdgreep' tussen industrie en autoriteiten speelt echter nog steeds een belemmerende rol om hier vaart achter te zetten en concrete resultaten te kunnen boeken. Door

[213] Bijvoorbeeld in een online platform als preclinicaltrials: https://preclinicaltrials.eu/
[214] Proefdiervrij, 'Helpathon: help mee proefdiervrije wetenschap te versnellen'.
[215] Wu e.a., 'DrugSim2DR'.
[216] Zie bijvoorbeeld Europese Commissie, *Report of the European Commission Workshop on "The Roadmap Towards Phasing Out Animal Testing for Chemical Safety Assessments"*.
[217] Schmeisser e.a., 'New Approach Methodologies in Human Regulatory Toxicology – Not If, but How and When!'

intensieve en vooral vroegtijdige samenwerking met de staf van EMA, CBG en CCD kunnen onderzoekers veel doen om uit deze houdgreep te komen en alternatieven voor NHP-experimenten te vinden, bijvoorbeeld met de 'weight-of-evidence' benadering: met een combinatie van verschillende onderzoeksresultaten (uit vroeger uitgevoerde dierproeven of uit onderzoek in proefpersonen of in vitro) kan een fabrikant argumenteren dat voor een specifieke geneesmiddel-goedkeuring niet de gebruikelijke dierproeven nodig zijn.[218]

De ontwikkeling van NAM's is voor bedrijven ook belangrijk omdat het mogelijk tot kostenreductie leidt. Hoe vroeger in het proces de effecten in de uiteindelijke gebruikscontext geïdentificeerd kunnen worden, hoe efficiënter overbodig onderzoek wordt vermeden.[219] *In silico* modellen helpen de farmaceutische industrie om het ontwikkelproces van medicijnen efficiënter te maken door in een vroeg stadium stoffen te identificeren die de grootste kans op een goede werking hebben.[220] Ook dergelijke NAM's kunnen, zoals hierboven beschreven, het *in vivo* onderzoek echter op dit moment nog niet volledig vervangen.

[218] Chien e.a., 'Re-evaluating the need for chronic toxicity studies with therapeutic monoclonal antibodies, using a weight of evidence approach'.
[219] Zie bijvoorbeeld Ewart e.a., 'Performance Assessment and Economic Analysis of a Human Liver-Chip for Predictive Toxicology'. Hierin verwachten de onderzoekers met een leverchip-organoïde dat de methode bijna drie miljard euro per jaar kan besparen voor de farmaceutische industrie.
[220] Madden e.a., 'A Review of *In Silico* Tools as Alternatives to Animal Testing'.

NAM's	Relevant voor NHP-vervanging	Versnellers	Belemmeringen	Op korte termijn[221]	Op middellange termijn	Op lange termijn
Systematische literatuuranalyses[222]	Ja	Ook artikelen publiceren met niet-informatieve data en/of niet-bevestigde hypotheses, en volgens de ARRIVE-richtlijnen[223]	Onderzoek met onvoldoende resultaten, zoals met een te laag aantal waarnemingen en/of niet-bevestigde hypotheses, wordt niet gepubliceerd.[224]	Ja		
Organoïden van adulte en geïnduceerde pluripotente stamcellen	Ja	Doorontwikkelen met algemeen immuunsysteem en vascularisatie	Complexiteit van vooral het specifieke immuunsysteem	Vraag-afhankelijk, maar wel op orgaanniveau.	Vraagafhankelijk, waarschijnlijk wel op algemeen immuunsysteemniveau	Ja, waarschijnlijk ook op specifieke immuunreacties
Orgaan-op-een-chip	Ja	Combineren van één of enkele organen samen met algemeen immuunsysteem[225]	Complexiteit van het specifieke immuunsysteem, vatenstelsel en meerdere organen.[226]	Vraag-afhankelijk, maar wel op orgaanniveau.	Ja, waarschijnlijk wel op algemeen immuunsysteemniveau	Ja

[221] Een schatting van wanneer NAM's daadwerkelijk NHP-onderzoek kunnen vervangen is moeilijk te geven. Dat komt natuurlijk ten eerste doordat de toekomst niet te voorspellen is, maar ook doordat vervanging van NHP-experimenten over het algemeen door combinaties van verschillende NAM's zal plaatsvinden. Ten derde omvatten, zoals de commissie in dit hoofdstuk laat zien, NAM's een heel breed spectrum aan nieuwe methoden en technieken zodat een schematische periodisering onvermijdelijk simplificerend werkt. De periode-schattingen heeft de commissie gemaakt op basis van de consultatie met NAM-onderzoekers en literatuuronderzoek. Zie bijvoorbeeld: Hartung, Maertens, en Luechtefeld, 'E-Validation – Unleashing AI for Validation'. Escher e.a., 'Development of a Roadmap for Action on New Approach Methodologies in Risk Assessment'. Low e.a., 'Organs-on-Chips'.

[222] Systematische literatuuranalyses zijn zelf geen NAM, maar omdat ze een belangrijke rol kunnen spelen bij het verminderen van NHP-experimenten worden ze toch in deze tabel opgenomen.

[223] De ARRIVE richtlijnen vormen "a checklist of information to include in publications describing animal research. They ensure that studies are reported in enough detail to add to the knowledge base. This transparency enables readers and reviewers to scrutinise the research adequately, evaluate its methodological rigour, and reproduce the methods or findings." NC3R, 'The ARRIVE Guidelines 2.0: Updated Guidelines for Reporting Animal Research. Originally Published in PLOS Biology, July 2020.'

[224] Bernard e.a., '*Fiddle*'.

[225] Janssen e.a., 'Biofabrication Directions in Recapitulating the Immune System-on-a-Chip'.

[226] Zie bijvoorbeeld Maharjan, Cecen, en Zhang, '3D Immunocompetent Organ-on-a-Chip Models'. over het immuunsysteem.

Bio-printed tissues	Misschien	Concentratie op het kweken van cellen op constructies.[227]	Ontwikkeling in levende cellen zonder constructiemateriaal.[228]	Basis weefselprints	Celaanplanting en start van bioprinted tissues	Ja
Ex-vivo-weefselculturen	Ja	Beschikbaarheid van orgaanmateriaal voor de wetenschap	Bureaucratie wegens ethische overwegingen over leveringen aan labs	Ja		
In silico modellen	Ja	Combineren met andere NAM's	Eenzijdige toepassing	Sterk ontwikkeld	Ja	
Open en big data met AI	Ja	Combineren met andere NAM's	Eenzijdige toepassing	Sterk ontwikkeld	Ja	
Biobanken	Ja			Beschikbaar en wordt doorontwikkeld	Beschikbaar en wordt doorontwikkeld	Ja
Gebruik van humane vrijwilligers en patiëntonderzoek	Ja	Standaardisatie van manier van gebruiken en toepasselijke regels	Bureaucratie wegens ethische overwegingen	Ja		
Humane data	Ja	Standaardisatie van manier van gebruiken en toepasselijke regels	Bureaucratie wegens ethische overwegingen	Ja		

Tabel 4 Overzicht NAM's

[227] Rider e.a., 'Bioprinting of Tissue Engineering Scaffolds'.
[228] Ghosh, 'Prospects of Emerging 3D Bioprinting Technologies'.

DEEL II Beleidsscenario’s

Vier beleidsscenario's voor omgang met NHP-experimenten

In deel 1 van dit rapport heeft de commissie verslag gedaan van haar onderzoek. De hoofdvraag was onderzoek te doen naar de mogelijkheden voor het verder verlagen van het aantal proeven op NHP's, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. De commissie heeft deze vraag beantwoord door in verschillende stappen het hele vraagstuk van NHP-onderzoek te beschouwen. Deze stappen hebben duidelijke en ondubbelzinnige antwoorden opgeleverd op een aantal deelvragen: over de historische en maatschappelijke achtergrond van NHP-experimenten, de mogelijke ethisch-filosofische kaders, de relevante nationale en internationale wet- en regelgeving, de Nederlandse NHP-faciliteiten, de aantallen NHP-experimenten in Nederland, en veel aspecten van internationaal NHP-onderzoek (zie het inleidende hoofdstuk voor een completer overzicht).

Over het antwoord op een aantal belangrijke deelvragen blijkt echter geen wetenschappelijke consensus te bestaan. Dit betreft met name: de vertaalbaarheid van NHP-experimenten, het belang van NHP-experimenten voor verschillende wetenschapsgebieden, de vooruitzichten in de ontwikkeling van NAM's, en de vraag welk ethisch kader het meest adequaat is. De commissie heeft in die gevallen een zo compleet mogelijk beeld van de verschillende en vaak tegengestelde antwoorden op dergelijke deelvragen geschetst.

Op deelonderwerpen waarover geen wetenschappelijke consensus bestaat, kan wetenschap geen eenduidig advies geven. Op die deelonderwerpen zijn dus politieke en beleidsmatige keuzes noodzakelijk, waarbij wel de wetenschappelijke analyse wordt meegewogen maar waarbij deze analyse geen doorslaggevende grondslag biedt voor een keuze. Daarom werkt de commissie in dit tweede deel van het rapport vier beleidsscenario's uit voor mogelijke toekomstige ontwikkelingen in het gebruik van NHP's. Met deze scenario's beoogt de commissie recht te doen aan alle belangrijke aspecten van toekomstig gebruik van NHP's, zoals:

- Wetenschappelijk belang van NHP-experimenten
- Relatieve vertaalbaarheid van NHP-experimenten
- Ontwikkeling van NAM's
- Rol van regulatoire instanties als internationaal EMA en nationaal CBG, CCMO en CCD
- Ethische aspecten van dierproeven in het algemeen en NHP's in het bijzonder
- NHP's als symbool voor het bredere vraagstuk van dierproeven
- Juridische aspecten van het gebruik van NHP's
- Economische aspecten van kosten, investeringen en mogelijke opbrengsten
- Rol van de industrie
- Maatschappelijke weerstand tegen en onbehagen over gebruik van NHP's in onderzoek
- Maatschappelijke behoefte aan bestrijding van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen (i.c. pandemische weerbaarheid)
- Maatschappelijke behoefte aan bestrijding levensbedreigende en andere ziekten
- Plaats die Nederland heeft in Europa en de wereld

Dit alles leidt tot vier beleidsscenario's die elk een andere toekomst schetsen voor het gebruik van NHP's. Deze beleidsscenario's ontstaan door verschillende beleidskeuzes te maken op de hierboven genoemde aspecten—aspecten waarover binnen de wetenschap geen consensus bestaat. Deze beleidskeuzes hebben vervolgens allerlei implicaties. Op deze manier geeft de commissie gehoor aan de wens van de minister: "Ik vraag nadrukkelijk niet om een beleidsadvies, maar om een onderzoek naar wat kan en niet kan."[229] Voor een vergelijkend overzicht van de vier scenario's, zie tabel 5.

De commissie wijst erop dat dit niet de enig mogelijke beleidsscenario's zijn. Deze vier beleidsscenario's zijn gekozen omdat zij tezamen een goede afspiegeling vormen van alle beleidskeuzes die gemaakt kunnen worden. De commissie kan zich goed voorstellen dat uiteindelijk een beleid geformuleerd wordt dat verschillende elementen van deze scenario's combineert. Bovendien blijft de wereld veranderen, vooral als gevolg van succesvol NAM-onderzoek—daardoor kunnen sommige beleidskeuzes in de toekomst misschien anders gemaakt worden dan nu.

De commissie geeft aan het eind van elk beleidsscenario een korte samenvatting van de te verwachten opbrengsten, verliesposten en risico's. De vaststelling van deze opbrengsten, verliesposten en risico's hangt —zoals veel in de discussie over NHP-onderzoek— af van het perspectief van waaruit de beoordeling wordt gemaakt en van de gehanteerde waarden. De commissie probeert desondanks een zo neutraal mogelijke samenvatting te geven. Aspecten die geen duidelijk opbrengst-, verlies- of risico-karakter hebben noemen we niet in deze samenvattingen, noch aspecten waarop de beleidsscenario's niet van elkaar verschillen. Tabel 5 en de beschrijving bij elk beleidsscenario geven meer details.

Tot slot is het belangrijk erop te wijzen dat de beleidsscenario's ook veel gemeenschappelijk hebben. Welke keuzes ook gemaakt worden, de volgende punten blijven in de toekomst gelden, onder alle beleidsscenario's:

- Bij alle scenario's geldt dat de huidige vergunningenpraktijken (van DEC's en CCD) moeten verzekeren dat alleen NHP-experimenten worden gedaan als er een duidelijke wetenschappelijke opbrengst verwacht kan worden die in verhouding staat tot het ongerief dat de NHP's zullen ervaren en als alle experimenten volgens hoge eisen van zorgvuldigheid worden uitgevoerd. Dergelijke schade-batenanalyses zijn overigens niet eenvoudig en DEC's en CCD reflecteren regelmatig op mogelijke aanpassingen.
- NAM-onderzoek blijft doorgaan, en niet alleen om NHP-experimenten te vervangen. Veel NAM-onderzoekers verwachten significante ontwikkelingen in de komende jaren, maar zijn het er ook over eens dat NHP-proeven voorlopig nog noodzakelijk zullen blijven. Bovendien zijn NAM's heel verschillend en bevinden ze zich in heel verschillende stadia van ontwikkeling. Daarom dient NAM-onderzoek nog verder gestimuleerd te worden.[230] Dat kan bovendien een positief effect hebben op het vestigingsklimaat van bedrijven in deze sector. Nederland speelt internationaal al een belangrijke rol op dit gebied en kan hiermee nog duidelijker een voortrekkersrol gaan vervullen.
- Instanties zoals de EMA (in Europa), de FDA (in de VS) en de CBG (in Nederland) zijn actief betrokken bij het zoeken naar alternatieven voor dierproeven in het algemeen en NHP-experimenten in het bijzonder. Deze actieve rol is te zien in de bereidheid om een weight-of-evidence argumentatie toe te staan in plaats van een dierexperiment—in actieve dialoog

[229] Minister van OCW, Voortgang onderzoek verdere verlaging proeven op niet-humane primaten (motie Wassenberg c.s.).
[230] Gezien de recente financiële investeringen, denkt de commissie bij deze stimulering niet zozeer aan geld maar vooral aan coördinatie van onderzoeksbeleid, vernieuwing van de relevante wetenschappelijke opleidingen, en aanpassing van de regelgeving en beoordelingspraktijk.

met industriële en universitaire onderzoekers om NAM's te ontwikkelen die in de vergunningverlening de dierproeven kunnen vervangen.

- Bij alle scenario's wordt ernaar gestreefd excellent wetenschappelijk onderzoek te blijven doen, zo mogelijk met minder NHP-proeven. Het verdient daarom aanbeveling de streefbeeldbenadering voor proefdiervrij onderzoek uit te werken voor de NHP-relevante wetenschapsgebieden. De al bestaande streefbeelden voor neurowetenschappen en immunologie kunnen hiervoor verder worden uitgewerkt en geïmplementeerd en een derde streefbeeld—voor infectieziekten-onderzoek—kan worden ontwikkeld. In aansluiting op de evaluatie van de streefbeeldbenadering door het NCad in 2024 zou dit in nauwe samenspraak met maatschappelijke belangengroepen dienen te gebeuren.
- Bij alle scenario's is het van belang dat Nederland zich inspant voor Europese coördinatie en samenwerking in NHP-onderzoek en NAM-onderzoek.[231] Dit kan gaan over samenwerking op het gebied van vaccinontwikkeling en pandemische veerkracht, over samenwerking in NAM's ontwikkeling en over het toepassen (en zo mogelijk afbouwen) van NHP's. Bij dat laatste dient Nederland te pleiten voor een streefbeeld-benadering die uitgaat van de maatschappelijke uitdagingen en wetenschappelijke vragen en niet van een ingesleten praktijk van het gebruik van bepaalde NHP-proeven (zie ook het vorige punt).
- In het algemeen geldt dat wetenschappelijke onderzoekers goed literatuuronderzoek doen voordat zij een nieuwe studie opzetten. Maar bij dierproevenonderzoek in het algemeen en NHP-onderzoek in het bijzonder zijn systematische literatuuranalyses extra belangrijk om zeker te weten dat de dierproef noodzakelijk is omdat de onderzoeksvraag niet kan worden beantwoord op basis van eerder onderzoek. In alle beleidsscenario's verdienen systematische literatuuranalyses daarom een centrale rol te spelen.
- Het is van groot belang dat de keuze voor een bepaald scenario (en keuzes binnen scenario's) zo transparant mogelijk wordt beargumenteerd. Nederlandse burgers blijken bij ethische afwegingen rondom dierproeven zeer te hechten aan het proportionaliteitsprincipe: de verhouding tussen mogelijke opbrengst van dierproeven en verwachte belasting voor de dieren.[232]
- Het innovatievermogen en de internationale concurrentiepositie van Nederland hangen van veel verschillende factoren af, en vooral van de hoeveelheid en aard van het wetenschappelijke onderzoek dat wordt gedaan in Nederland. Het al dan niet doen van NHP-onderzoek is daarin een zo klein element dat het effect hiervan op het Nederlandse innovatievermogen niet kan worden vastgesteld. Ook op dit punt verschillen de beleidsscenario's dus niet.
- Het juridisch kader van NHP-onderzoek ligt vast in de Wod en door Europese richtlijnen. Alle vier beleidsscenario's passen binnen dit juridische kader.
- Bij alle beleidsscenario's kan de publicatiepraktijk verbeterd worden door pre-registratie van dierproeven en toepassing van de ARRIVE richtlijnen te verlangen.[233]

In scenario's 2, 3, 4, waarin de ondersteuning van het BPRC door de Nederlandse overheid wordt voortgezet, zou het NAM-onderzoek binnen het BPRC uitgebreid moeten worden en steviger verbonden met het NAM-onderzoek aan de verschillende (Nederlandse) universiteiten. Een koppeling

[231] Zie ook het voornemen van de Europese Commissie in reactie op een Burger Initiatief: Europese Commissie, 'Mededeling van de commissie over het Europees burgerinitiatief (EBI) "Voor cosmetica zonder dierenleed — maak Europa dierproefvrij"'.
[232] Rathenau Instituut, 'Ethische overwegingen rond dierproeven spelen meer dan ooit een rol'. Mendez e.a., 'Openness about Animal Research Increases Public Support'.
[233] NC3R, 'The ARRIVE Guidelines 2.0: Updated Guidelines for Reporting Animal Research. Originally Published in PLOS Biology, July 2020.' Voor het nut van preregistratie van dierproeven, zie Naald e.a., 'Preregistration of animal research protocols'.

tussen de data uit (oude) NHP-proeven en NAM-ontwikkeling biedt positieve vooruitzichten.[234] Het zou in dit verband ook goed zijn als het BPRC de mogelijkheid krijgt om als hoofdaanvrager subsidieverzoeken bij NWO en ZonMw in te dienen. Tegelijk kan het BPRC transparanter zijn over hoeveel NHP's van welke soort er voor specifieke proeven gebruikt worden. Als Nederland voor een van deze drie scenario's zou kiezen, is te verwachten dat een dergelijke transparantie bijdraagt aan draagvlak voor NHP-onderzoek.

[234] Voor een voorbeeld van synergie tussen NHP- en NAM-onderzoek, zie: Tanner e.a., 'A Non-Human Primate in Vitro Functional Assay for the Early Evaluation of TB Vaccine Candidates'.

	Beleidsscenario 1: Afbouw NHP-onderzoek[235]	Beleidsscenario 2: Vermindering NHP-onderzoek *(twee sub-scenario's a en b)*	Beleidsscenario 3: Behoud NHP-onderzoek	Beleidsscenario 4: Mogelijke toename NHP-onderzoek[236]
Wetenschappelijke keuzes en implicaties	Vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens wordt onvoldoende geacht om NHP-onderzoek te rechtvaardigen	Vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens wordt voldoende geacht om sommige NHP-onderzoeken te rechtvaardigen	Vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens wordt voldoende geacht om sommige NHP-onderzoeken te rechtvaardigen.	Vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens wordt voldoende geacht om sommige NHP-onderzoeken te rechtvaardigen.
	Kolonie NHP's in BPRC wordt afgebouwd door fok te stoppen; BPRC sluit nadat laatste gepensioneerde aap is overleden.[237]	Kolonie BPRC blijft op huidige grootte (voor noodzakelijke genetische diversiteit); onderzoekscapaciteit (mensen en laboratoria) wordt op peil gehouden door onderzoek naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen (sub-scenario 2a) of ook sommige levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten (sub-scenario 2b); mogelijke afbouw hersenonderzoek met NHP's in NIN en verplaatsing naar BPRC (afhankelijk van KNAW-beleid)	Kolonie BPRC blijft op huidige grootte (voor noodzakelijke genetische diversiteit); mogelijke afbouw NHP-onderzoek in NIN (afhankelijk van KNAW-beleid)	Afhankelijk van keuzes op Europees niveau wordt kolonie BPRC mogelijk vergroot; mogelijke voortzetting NHP-onderzoek in NIN (afhankelijk van KNAW-beleid)
	Nederlands onderzoek verliest sleutelrol die het BPRC biedt in internationale samenwerking	Nederlands onderzoek verliest sleutelrol die het BPRC biedt in internationale samenwerking, maar blijft op peil om in geval van pandemie snel mee te doen	Nederlands onderzoek behoudt huidige internationale positie doordat de NHP-onderzoeksagenda blijft wat hij nu is: infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten, en (afhankelijk van KNAW-beleid) neurologische aandoeningen	Indien op Europees niveau gekozen zou worden voor Nederland als vestiging, versterkt Nederland zijn internationale positie doordat mogelijk meer NHP-onderzoek wordt gedaan, ook naar aandoeningen die nu nog niet worden onderzocht.
	Nederlands onderzoek dat toch NHP's wil gebruiken wordt meer afhankelijk van internationale samenwerking	Nederlands onderzoek dat toch NHP's wil gebruiken wordt meer afhankelijk van internationale samenwerking		

[235] In deze tabel spreken we kortheidshalve van NHP-onderzoek alsof alle NHP-experimenten over één kam geschoren kunnen worden. Dat is niet het geval: er zijn grote verschillen tussen de contexten waarin NHP's worden gebruikt en bij elke onderzoekvraag moet beoordeeld worden of deze met een combinatie van NAM's kan worden beantwoord en, indien dat niet het geval is, een NHP-experiment voldoet aan de toelatingscriteria in de schade-batenanalyse door de CCD. Bovendien gebeurt er in Nederland geen regulatoir onderzoek met NHP's terwijl juist daar eerder vervanging door NAM's verwacht wordt dan in het fundamentele en translationele onderzoek dat in Nederland gebeurt.

[236] Het uitwerken van Scenario 4—met een mogelijke toename van het aantal NHP-experimenten— lijkt in strijd met het verzoek van de Tweede Kamer om vermindering van het aantal NHP-experimenten te onderzoeken. De commissie heeft scenario 4 uitgewerkt omdat hiermee wordt aangesloten bij haar opdracht om ook internationale ontwikkelingen in kaart te brengen en daarbij gebleken is dat in sommige landen het aantal NHP-experimenten toeneemt. Coördinatie van NHP-onderzoek en centralisatie van primatencentra in Europa zouden bovendien tot een reductie van het totale aantal NHP-experimenten in Europa kunnen leiden.

[237] Het is denkbaar dat een andere organisatie dan het BPRC zorg gaat dragen voor de pensionering van de apen die nu in het BPRC verblijven.

	NAM's worden ook op korte termijn al voldoende geacht dat afbouw NHP-onderzoek gerechtvaardigd is Goed NHP-onderzoek en sommige goede onderzoekers verhuizen misschien naar het buitenland Uitfaseren van NHP-onderzoek betekent een paradigmawisseling	NAM's worden ook op korte termijn al zo veelbelovend geacht dat vermindering NHP-onderzoek gerechtvaardigd is Goed NHP-onderzoek en sommige goede onderzoekers verhuizen misschien naar het buitenland Substantieel verminderen van NHP-onderzoek betekent een paradigmawisseling	NAM's worden op korte termijn nog niet goed genoeg geacht om aantal NHP-experimenten substantieel te verminderen	NAM's worden op korte termijn nog onvoldoende geacht om aantal NHP-experimenten substantieel te verminderen
Ethische keuzes en implicaties	Indien als ethisch kader wordt gekozen om NHP's en mensen als gelijkwaardig te beschouwen, is alleen beleidsscenario 1 acceptabel. Implicatie: gebruik van op NHP-onderzoek gebaseerde geneesmiddelen uit het buitenland is onethisch Maar ook binnen een utilistisch of ander ethisch kader kan voor beleidsscenario 1 worden gekozen als de kwaliteit van de relevante NAM-modellen hoger wordt ingeschat dat die van de NHP-modellen. 'Ethische last' van het doen van NHP-onderzoek wordt in buitenland gelegd wanneer Nederland wel de opbrengsten van buitenlands NHP-onderzoek blijft gebruiken	Belang van mensen (*in casu* het vergroten van de maatschappelijke pandemische weerbaarheid [in sub-scenario 2a] of ook de bestrijding van levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten [sub-scenario 2b]) gaat boven belang van NHP's. 'Ethische last' van het doen van bepaald NHP-onderzoek wordt in buitenland gelegd wanneer Nederland wel de opbrengsten van dergelijk buitenlands NHP-onderzoek blijft gebruiken	Belang van mensen (*in casu* het vergroten van de maatschappelijke pandemische weerbaarheid en de bestrijding van levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten) gaat boven belang van NHP's.	Belangen van NHP's gelden als minder zwaarwegend dan kansen op succesvolle preventie en behandeling van aandoeningen met grote ziektelast bij mensen, alhoewel binnen dit scenario op Europees niveau zeer waarschijnlijk sprake zal zijn van een aanzienlijke reductie van het aantal NHP's dat blootgesteld wordt aan onderzoek
Juridische keuzes en implicaties	Stoppen van overheidsfinanciering BPRC	Via randvoorwaarden bij de overheidsfinanciering van het BPRC wordt bepaald onderzoek al dan niet toegestaan; hierbij moeten twee beleidskeuzes worden gemaakt: 1. Sub-scenario 2a of 2b? 2. Als sub-scenario 2b: voor de bestrijding van welke levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten worden wel		

		NHP-proeven toegestaan en voor welke niet?		
	Organisaties (waaronder bedrijven en universiteiten of het BPRC met andere financiering) kunnen nog steeds onderzoek met NHP's doen in Nederland (mits goedgekeurd door CCD), omdat EU-richtlijn dat voor alle landen vastlegt.	NHP-onderzoek bij NIN wordt afgebouwd, afhankelijk van KNAW-besluitvorming.		
Economische keuzes en implicaties	Besparing op rijksbegroting door opheffen BPRC; extra kosten op rijksbegroting voor pensionering BPRC-kolonie[238] Vaccinontwikkeling in Nederland moet voortaan gebruik maken van NHP's in buitenland totdat NAM's goed genoeg zijn om als preklinische tests te worden toegestaan door EMA/CCD. Mogelijk extra kosten voor industrie en onderzoeksinstellingen door het doen van NHP-experimenten in het buitenland	Structurele kosten voor BPRC blijven dezelfde omdat huidige minimum grootte van kolonie vereist is ivm genetische diversiteit. (Onderzoekskosten zullen afhangen van de gemaakte beleidskeuzes rond de sub-scenario's, maar deze kosten worden grotendeels gefinancierd uit externe bronnen zoals NWO, ZonMw, EU, ERC, NIH[239])	Structurele kosten voor BPRC blijven dezelfde omdat huidige minimum grootte van kolonie vereist is ivm genetische diversiteit.	Mogelijke toename omvang BPRC-kolonie betekent extra kosten, in principe te dragen door de EU indien dit onderdeel is van nieuw EU-beleid om NHP-faciliteiten te centraliseren Mogelijk positieve economische effecten als gevolg van meer centrale Nederlandse rol in Europese NHP-onderzoek
Maatschappelijke keuzes en implicaties	Afbouw van alle onderzoek op NHP's sluit vermoedelijk goed aan bij opvattingen in een groot deel van de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[240]	Vermindering van onderzoek op NHP's sluit vermoedelijk goed aan bij opvattingen in een groot deel van de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[240]	Voortzetting van onderzoek met NHP's sluit vermoedelijk niet goed aan bij opvattingen in een groot deel van de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[240]	Uitbreiding van onderzoek met NHP's sluit vermoedelijk niet goed aan bij opvattingen in een groot deel van de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[240] Hoe deze afweging zich ontwikkelt indien er sprake blijkt te zijn van een substantiële netto-afname op Europees niveau, zal moeten worden bezien

[238] Het is denkbaar dat een andere organisatie dan het BPRC zorgdraagt voor de pensionering van de apen die nu in het BPRC verblijven, maar dat moet nog wel gefinancierd worden.
[239] Dat onderzoeksprojecten grotendeels worden gefinancierd uit bronnen zoals NWO, ZonMw, EU ERC en NIH geldt overigens voor alle beleidsscenario's.
[240] Voor een overzicht van maatschappelijke opvattingen over dierenaangelegenheden, zie: Raad voor Dierenaangelegenheden, 'Staat van het Dier 2024'. Zie ook een Europees Burger Initiatief: Europees Burger Initiatief, 'Voor cosmetica zonder dierenleed—maak Europa dierproefvrij'.

	Geen snelle respons op infectieziekten-uitbraak met eigen Nederlands NHP-onderzoek, en daardoor hogere kosten en risico's bij pandemie.	NHP-onderzoek in Nederland wordt geacht bij te dragen aan de behandeling van infectieziekten die een bedreiging voor de volksgezondheid vormen (sub-scenario 2a) of ook aan de behandeling van nader te preciseren levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten (sub-scenario 2b).	NHP-onderzoek in Nederland wordt geacht bij te dragen aan de behandeling van infectieziekten die een bedreiging voor de volksgezondheid vormen en aan de behandeling van levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten.	Meer pandemische en levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten kunnen mogelijk met onderzoek in Nederland worden voorkomen of behandeld.
	Bepaalde maatschappelijke belangengroepen (met name sommige patiëntenorganisaties) zijn mogelijk teleurgesteld.	Bepaalde maatschappelijke belangengroepen (met name sommige patiëntenorganisaties) zijn mogelijk teleurgesteld.	Bepaalde belangengroepen (met name dierenrechtenorganisaties) zijn teleurgesteld.	Bepaalde belangengroepen (met name dierenrechtenorganisaties) zijn teleurgesteld, tenzij Europese coördinatie van NHP-centra en -onderzoek tot substantiële vermindering van gebruik van NHP's leidt. Mogelijk in totaal minder NHP-experimenten in Europa bij substantiële coördinatie NHP-faciliteiten.
Internationale keuzes en implicaties	Geen Nederlandse bijdrage met BPRC aan Europese NHP faciliteit van hoge kwaliteit.	Nederland draagt met BPRC in geringe mate bij aan Europees netwerk van NHP-faciliteiten van hoge kwaliteit.	Nederland draagt met BPRC bij aan Europees netwerk van NHP-faciliteiten van hoge kwaliteit.	Nederlands draagt, ongeacht de plaats van vestiging, bij aan Europees netwerk van NHP-faciliteiten van hoge kwaliteit.
	Grotere afhankelijkheid van buitenland (ook bij pandemieën).	Grotere afhankelijkheid van buitenland bij onderzoek waarvoor in de beleidskeuzes rondom sub-scenario's 2a en 2b wordt bepaald dat geen NHP-proeven worden toegestaan.		Sluit aan bij toename van onderzoek met NHP in sommige andere landen.
	Nederland neemt voortrekkersrol en gaat actief op zoek naar buitenlandse steun voor dit beleid (EMA, EU, OECD).	Nederland neemt voortrekkersrol en gaat actief op zoek naar buitenlandse steun voor dit beleid (EMA, EU, OECD).	Nederland blijft actief betrokken bij beleid om NAM's meer acceptabel te maken als vervanging van NHP-experimenten in EU-regelgeving (EMA, EU, OECD).	Nederland blijft actief betrokken bij beleid om NAM's meer acceptabel te maken als vervanging van NHP-experimenten in EU-regelgeving (EMA, EU, OECD).
	Nederland blijft vooraanstaande rol spelen in internationale discussies over ontwikkeling en toepassing van NAM's.	Nederland blijft rol spelen in discussie over wetenschappelijk gebruik van NHP's en andere dieren en in discussies over ontwikkeling en toepassing van NAM's.	Nederland blijft rol spelen in discussie over wetenschappelijk gebruik van NHP's en andere dieren en in discussies over ontwikkeling en toepassing van NAM's.	Nederland blijft rol spelen in discussie over wetenschappelijk gebruik van NHP's en andere dieren en in discussies over ontwikkeling en toepassing van NAM's.

Tabel 5 Overzicht beleidsscenario's

1 Afbouw NHP-onderzoek in Nederland

Beschrijving scenario

In beleidsscenario 1 besluit de Nederlandse overheid te stoppen met het financieren van het BPRC. De bestaande onderzoeken op NHP's worden afgebouwd en daarna stopt publieke financiering van het BPRC als onderzoeksfaciliteit en van NHP-onderzoek.[241] Voldoende financiering blijft nog wel nodig om het BPRC in staat te stellen de apen tijdens hun 'pensionering' goed te huisvesten—totdat de laatste aap overleden is.[242]

Een belangrijke overweging bij dit besluit is dat volgens sommigen onderzoek met NAM's en onderzoek direct op de mens voldoende perspectief bieden op hoge wetenschappelijk kwaliteit zonder NHP's, omdat de NHP-modellen minder goed vertaalbaar zijn naar de mens dan vaak wordt aangenomen. Daarmee is overigens niet iedereen het eens. Veel onderzoekers, waaronder ook NAM-onderzoekers, zien het NHP-model nog steeds als een noodzakelijk element in onderzoek naar infectieziekten en levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. In hun ogen is dus een implicatie van dit beleidsscenario dat onderzoek naar infectieziekten en levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten in Nederland juist aan kwaliteit inboet.

Dit scenario kan binnen twee verschillende ethische kaders verdedigd worden. Ten eerste een deontologisch kader waarbij mensen als gelijkwaardig aan NHP's worden gesteld en dus het gebruik van NHP's ten behoeve van mensen niet acceptabel is. Maar ook binnen een utilistisch ethisch kader is dit beleidsscenario verdedigbaar indien de baten van het NHP-onderzoek niet opwegen tegen de schade bij de NHP's.

In dit beleidsscenario is het overigens nog steeds mogelijk dat organisaties (bedrijven, universiteiten en zelfs het BPRC zonder overheidsfinanciering) in Nederland NHP-onderzoek uitvoeren, mits goedgekeurd door de CCD.

Wetenschappelijke keuzes en implicaties

De keuze om geen NHP-experimenten in Nederland meer te doen, heeft wetenschappelijke implicaties, al zijn die moeilijk precies te voorspellen. Er is geen wetenschappelijke consensus over wat de implicaties van het stoppen met NHP-onderzoek zijn voor de ontwikkeling van kennis.

Sommigen verwachten, en dat geeft voor dit beleidsscenario de doorslag, dat afbouw van NHP-onderzoek mogelijk is zonder significant verlies van en zelfs met betere wetenschappelijke kwaliteit. Volgens hen is de vertaalbaarheid van NHP-onderzoek naar de mens zeer beperkt en gebeurt NHP-onderzoek vooral omdat dit nog gevraagd wordt door regulatoire instanties. Andere onderzoeksmethoden (NAM's) kunnen ook, en soms beter, antwoord geven op de vraag of een behandeling werkzaam is bij mensen. Met stimulering van NAM's en herziening van het regelgevend kader voor de toelating van medicijnen tot de markt kan het stoppen met NHP-onderzoek gecompenseerd worden. Nederland zet daarmee zijn internationale voortrekkersrol op het gebied van NAM's voort.

[241] In principe is het mogelijk dat het BPRC andere financiering vindt om het wegvallen van de structurele financiering van OCW te compenseren. Zolang de faciliteit voldoet aan de wettelijke eisen, kan een dergelijk primatencentrum niet verboden worden.
[242] Het is denkbaar dat een andere organisatie voor de pensionering van de NHP's gaat zorgen, maar ook die moet worden gefinancierd.

Anderen verwachten dat NAM's in elk geval op korte termijn onvoldoende het wegvallen van NHP-experimenten kunnen compenseren en dat daardoor belangrijk onderzoek naar specifieke ziektebeelden niet meer mogelijk zal zijn. Vooraanstaande onderzoekers en belangrijk wetenschappelijk onderzoek vertrekken mogelijk naar het buitenland. Ook argumenteren sommige onderzoekers dat het op voorhand blokkeren van fundamenteel onderzoek met NHP's innovatie en mogelijk onderzoek naar toekomstige technieken en ziektes zal belemmeren.

Het BPRC zal zijn rol verliezen als onafhankelijk, publiek-gefinancierd primatencentrum met hoge kwaliteit fok en huisvesting van NHP's. Nederland speelt geen rol in een mogelijke bundeling van NHP-centra in Europa.

Daartegenover staat dat het stoppen met NHP-onderzoek in Nederland mogelijk een signaalwerking in de internationale wetenschappelijke gemeenschap heeft waardoor onderzoek met NHP's kritischer zal worden bekeken en onderzoek naar en met NAM's ook in het buitenland prominenter wordt.

Nederlandse universiteiten worden mogelijk minder aantrekkelijk voor internationale wetenschappelijke samenwerking op het gebied van NHP's, maar meer gezocht op het gebied van NAM's.

Ethische keuzes en implicaties

Een ethisch kader dat NHP's en mensen als gelijkwaardig beschouwt, dwingt tot de keus voor beleidsscenario 1. Maar ook andere ethische theorieën, zoals een utilistisch kader, moeten tot een keus voor beleidsscenario 1 leiden indien de kwaliteit van de relevante NAM-experimenten hoger wordt ingeschat dat die van de NHP-experimenten.

Als het onderzoek op NHP's volgens het eerstgenoemde ethisch kader wordt afgebouwd, komt de vervolgvraag naar voren hoe Nederland aankijkt tegen behandelingen die gebaseerd zijn op buitenlands onderzoek met NHP's. Is het dan nog wel acceptabel om die behandelingen te gebruiken? Dit betekent mogelijk dat technieken en therapieën (zoals vaccins, nieuwe hersenimplantaten, stamceltherapieën) alleen in NAM's, in andere dieren, of direct in mensen moeten worden getest, met risico's voor de mens die dan moeten worden geaccepteerd. Als NHP-gebaseerde geneesmiddelen wel in Nederland gebruikt blijven worden, betekent dit dat de 'ethische last' ('*ethical burden*') van NHP-onderzoek volledig bij andere landen wordt gelegd, terwijl Nederland er wel de vruchten van blijft plukken.

Bij afbouw volgens een utilistisch kader (omdat NAM's dermate goede resultaten geven dat NHP's niet meer acceptabel zijn), treedt het dilemma over gebruik van met NHP-onderzoek ontwikkelde buitenlandse vaccins en geneesmiddelen minder op: dan is het stoppen met NHP-experimenten het gevolg van vooruitgang in het NAM-onderzoek en het is niet ongebruikelijk dat de resultaten van oud wetenschappelijk en technisch onderzoek gebruikt blijven worden.

Deze ethische keuze om NHP-experimenten af te bouwen, kan verderstrekkende gevolgen hebben dan alleen voor het onderzoek met NHP's. Ten eerste moet de vraag beantwoord worden waarom deze ethische argumentatie alleen voor NHP's en niet voor alle andere diersoorten zou gelden met gevolgen voor de aanvaardbaarheid van dierexperimenten in het algemeen. Ten tweede ontstaat er een contrast tussen de omgang met dieren in wetenschappelijke experimenten en de omgang met dieren in andere sectoren zoals de veehouderij of in de sport. Maar ook zonder dat deze

verderstrekkende vragen beantwoord worden, kan afbouw van NHP's gezien worden als een stap die past in een breder proces van veranderende maatschappelijke omgang met dieren.

Juridische keuzes en implicaties

Afbouw van NHP-gebruik is het verwachte gevolg van het stoppen van financiering van het BPRC. Dit is toegestaan binnen de EU-richtlijnen en hiervoor zijn geen wettelijke maatregelen nodig.

Een wettelijk verbod op NHP-onderzoek is niet mogelijk zolang de EU-richtlijnen het gebruik van NHP's onder strikte voorwaarden toestaan. Dit impliceert dat organisaties, waaronder bedrijven en universiteiten en onderzoeksinstituten, nog steeds de mogelijkheid hebben om NHP's te gebruiken, mits aan de wettelijke vereisten wordt voldaan en de plannen getoetst en goedgekeurd zijn door DEC's en CCD. Dit zou in de praktijk wel betekenen dat dergelijke instellingen dan NHP's moeten importeren, hetgeen een vergroot risico op zoönoses betekent.

Economische keuzes en implicaties

Vaccin- en medicijnontwikkeling in Nederland moeten voortaan gebruik maken van NHP's in het buitenland totdat NAM's goed genoeg worden bevonden en als preklinische tests toegestaan door EMA/CCD. Dit betekent mogelijk dat Nederland minder aantrekkelijk wordt voor farmaceutische bedrijven. Overigens zullen onderzoekers, in industrie en universiteiten, nog steeds NHP-experimenten in het buitenland kunnen doen, zoals ook nu al gebeurt. Dit brengt vermoedelijk wel extra kosten met zich mee.

Het BPRC moet wel gefinancierd blijven tijdens de afbouw van de huidige kolonie tot alle dieren een natuurlijke dood zijn gestorven.[243]

Maatschappelijke keuzes en implicaties

Afbouw van al het onderzoek op NHP's sluit vermoedelijk goed aan bij opvattingen in de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[244]

Veel Nederlanders en met name sommige patiëntenorganisaties hechten grote waarde aan wetenschappelijk onderzoek naar specifieke aandoeningen, ook als dit onderzoek met behulp van NHP-experimenten wordt verricht. Zij zullen dus teleurgesteld zijn over een volledige afbouw van NHP-onderzoek in Nederland.

Het afbouwen van NHP-onderzoek in Nederland kan leiden tot een grotere afhankelijkheid van andere landen tijdens een pandemische crisis en in minder toegang tot en participatie in onderzoek naar ernstige ziektes.

Internationale keuzes en implicaties

Nederland gaat actief op zoek naar buitenlandse steun voor een beleid om gebruik van NHP's overbodig te maken. Daartoe wordt actieve deelname aan EMA-werkgroepen voortgezet en zullen passende initiatieven richting Europese Commissie en de OECD worden genomen.

---

[243] En ook als deze pensionering van NHP's buiten het BPRC plaats zou vinden, dient dit gefinancierd te worden.
[244] Voor een overzicht van maatschappelijke opvattingen over dierenaangelegenheden, zie: Raad voor Dierenaangelegenheden, 'Staat van het Dier 2024'. Zie ook een Europees Burger Initiatief: Europees Burger Initiatief, 'Voor cosmetica zonder dierenleed—maak Europa dierproefvrij'.

Nederlandse politici, beleidsmakers en onderzoekers zullen ook een vooraanstaande rol (blijven) spelen in de bredere internationale discussie over afbouw van het gebruik van NHP's en andere dieren voor wetenschappelijk onderzoek.

Nederland zal niet met het BPRC bijdragen aan een Europese NHP-faciliteit van hoge kwaliteit.

Een implicatie van dit beleid is dat onderzoekers die toch NHP-experimenten willen uitvoeren, dit veelal in het buitenland zullen doen. Nederland wordt op dit punt dus afhankelijker van samenwerking met buitenlandse onderzoekers, ook in het geval van een pandemie.

Nederland zal geïsoleerd raken wat betreft internationale wetenschappelijke ontwikkelingen in NHP-onderzoek naar infectieziekten, levensbedreigende ziekten en hersenaandoeningen, voor zover deze (op dit moment nog) 'nog niet met NAM's kunnen gedaan worden. In andere landen zoals de VS en China wordt juist een sterke toename in NHP-onderzoek gezien.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat het onderzoek in Nederland met NHP's wordt afgebouwd. (Voorbehoud: deze afbouw geldt primair voor het NHP-onderzoek in het BPRC, want programma's in andere instituten zoals het NIN en farmaceutische bedrijven kunnen niet direct door de Nederlandse overheid worden aangestuurd.) Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario moet accepteren is dat het helemaal afhankelijk wordt van het buitenland voor onderzoek met NHP's. Nederland komt daardoor in de ethisch lastige positie dat het niet zelf NHP-onderzoek doet maar nog wel gebruik maakt van medische innovaties, zoals bijvoorbeeld vaccins en geneesmiddelen, die met NHP's in het buitenland ontwikkeld zijn. Een tweede *verlies* is de grotere afhankelijkheid van buitenlands NHP-onderzoek waardoor Nederland minder goed kan reageren op een nieuwe pandemie. Een eerste *risico* is dat Nederland niet meer zelf de kwaliteit van NHP-faciliteiten kan monitoren. Een tweede *risico* is dat goede onderzoekslijnen die NHP's gebruiken in het buitenland worden voortgezet, waarmee Nederland kennis en ervaring verliest.

2 Vermindering NHP-onderzoek in Nederland

Beschrijving scenario

In beleidsscenario 2 besluit Nederland minder NHP-onderzoek via het BPRC te financieren, maar niet volledig af te bouwen. De overweging hierbij is dat voor onderzoek naar infectieziekten en sommige levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten het gebruik van NHP's nog steeds noodzakelijk is.

Deze beleidskeuze steunt op de overtuiging dat NAM's nog niet voldoende beschikbaar zijn en dat NHP-modellen voldoende vertaalbaar zijn naar de mens en daarom een belangrijk element zijn in het onderzoek ten behoeve van de bestrijding van infectieziekten die een bedreiging voor de volksgezondheid vormen en ten behoeve van onderzoek naar sommige levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. Niet iedereen deelt overigens deze overtuiging: er is ook NHP-onderzoek, betogen deze critici, waarbij die vertaalbaarheid onvoldoende duidelijk is.

Ethisch stoelt dit beleidsscenario op de opvatting dat de mens moreel hoger staat dan het dier en dat dieren mogen worden gebruikt ten behoeve van mensen als er zwaarwegende belangen voor de mens op het spel staan.

Dit beleidsscenario kan via twee verschillende sub-scenario's gerealiseerd worden door de manier waarop voorwaarden worden gesteld aan de overheidsfinanciering van het BPRC. De sub-scenario's verschillen in de manier waarop de vermindering tot stand komt. In sub-scenario **2a** wordt alleen onderzoek toegestaan naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. In sub-scenario **2b** wordt bovendien onderzoek toegestaan naar een select aantal nader te specificeren levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten. Dit betekent dat een beleidskeuze moet worden gemaakt over waar de 'knip' tussen wel en niet toegestane NHP-experimenten komt te liggen.

Wetenschappelijke keuzes en implicaties

In dit scenario wordt de vertaalbaarheid van NHP-modellen naar de mens groot genoeg geacht om sommige onderzoeken te rechtvaardigen, vooral op gebieden waar alternatieve methoden (NAM's) nog niet voldoende betrouwbaar zijn. Dit betekent dat het BPRC een sleutelrol blijft spelen in wetenschappelijk onderzoek naar infectieziekten, zoals tuberculose (sub-scenario 2a) en andere levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten (sub-scenario 2b). Het onderzoek naar andere ziektes wordt afgebouwd. De genetische diversiteit binnen de kolonie van het BPRC wordt gehandhaafd door de kolonie op zijn huidige grootte te houden. Het aantal NHP-experimenten zal wel afnemen.

Een eventuele afbouw van NHP-onderzoek buiten het BPRC (oftewel afbouw bij het NIN, afhankelijk van KNAW-beleid), betekent dat in sommige onderzoeksgebieden (met name hersenonderzoek) NHP's niet meer zullen worden gebruikt.

Het risico bestaat dat sommige onderzoekers, die in hun onderzoek afhankelijk zijn van NHP-modellen, met hun onderzoek verhuizen naar een buitenland waar deze proeven wel mogelijk zijn.

Hoewel NAM's steeds geavanceerder worden, blijven er wetenschapsgebieden waarin NHP-modellen nog steeds als noodzakelijk worden beschouwd, zoals bij pandemische infectieziekten. NAM-onderzoekers zijn het er *grosso modo* over eens dat NHP's in de komende jaren nog noodzakelijk blijven.

Ethische keuzes en implicaties

Op ethisch gebied wordt in dit scenario de afweging gemaakt dat de gezondheid en veiligheid van de mens zwaarder wegen dan de belangen van NHP's. Toch wordt het onderzoek verder beperkt tot alleen die gebieden waarin het gebruik van NHP's als onmisbaar wordt gezien. In sub-scenario 2a wordt het welzijn van de NHP's ondergeschikt geacht aan het belang van de bescherming van mensen tegen infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen; datzelfde geldt in sub-scenario 2b bovendien voor de levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten waarvoor in de nadere beleidskeuze NHP-experimenten worden toegestaan.

Deze keuze uit twee sub-scenario's start vanuit het perspectief dat de waarde van het doel waarvoor NHP's worden ingezet relevant is voor de rechtvaardiging van die NHP-proeven en dat die waarde per doel kan verschillen. Dit vertrekpunt kan leiden tot kritische vragen over waarom NHP's in het ene geval wel en in het andere geval niet mogen worden gebruikt. Oftewel: vragen over waar de 'knip' wordt gelegd tussen wel en niet toegestane NHP-experimenten. Komt de knip tussen infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en alle andere ziekten (sub-scenario 2a), of komt de knip ergens tussen verschillende levensbedreigende of anderszins ernstige ziekten te liggen (sub-scenario 2b)? Belangrijk hierbij is de communicatie naar het publiek: het is cruciaal om transparant te communiceren over de beleidskeuzes die gemaakt worden en waarom NHP-onderzoek noodzakelijk is voor onderzoek naar bepaalde ziektes, om maatschappelijke acceptatie te behouden.

Als het onderzoek op NHP's volgens sub-scenario b wordt afgebouwd, komt de vervolgvraag naar voren hoe Nederland aankijkt tegen behandelingen die gebaseerd zijn op buitenlands onderzoek met NHP's. Is het dan nog wel acceptabel om die behandelingen te gebruiken? Dit betekent mogelijk dat technieken en therapieën (zoals vaccins, nieuwe hersenimplantaten, stamceltherapieën) alleen in NAM's, in andere dieren, of direct in mensen moeten worden getest, met risico's voor de mens die dan moeten worden geaccepteerd. Als NHP-gebaseerde geneesmiddelen wel in Nederland gebruikt blijven worden, betekent dit dat de 'ethische last' ('*ethical burden*') van NHP-onderzoek volledig bij andere landen wordt gelegd, terwijl Nederland er wel de vruchten van blijft plukken.

Juridische keuzes en implicaties

De overheid kan via randvoorwaarden bij de financiering van het BPRC bepaalde vormen van onderzoek inperken, afhankelijk van de gekozen sub-scenario's. Op die manier kan NHP-onderzoek worden ingeperkt of toegestaan zonder dat dit in strijd met de Wod en Europese richtlijnen is. Onderzoek met NHP's buiten het BPRC, zoals bij het NIN, wordt in principe verder afgebouwd, maar is afhankelijk van besluiten van de KNAW.

In beide sub-scenario's is het van groot belang dat samengewerkt wordt met Europese partners om de regulatoire eisen aan te passen. Dit moet leiden tot een betere integratie van NAM's in medisch onderzoek of het doen van sommige proeven direct op mensen. Zo kan de eis komen te vervallen om voor de toelating van bepaalde geneesmiddelen en behandelprocedures NHP's te gebruiken.

Economische keuzes en implicaties

De structurele kosten voor het BPRC zullen gelijk blijven, omdat de grootte van de NHP-kolonie behouden moet blijven voor noodzakelijke genetische diversiteit. De financiering voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek komt vooral van EU, NIH, NWO en ZonMw. Keuzes rondom de sub-scenario's zullen dus vooral in deze geldstromen te zien zijn.

Maatschappelijke keuzes en implicaties

Afbouw van onderzoek met NHP's sluit vermoedelijk goed aan bij opvattingen in een groot deel van de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[245] Aan de andere kant kunnen bepaalde maatschappelijke belangengroepen, zoals patiëntenorganisaties voor ziektes waarvoor NHP-onderzoek cruciaal geacht wordt, zich in de steek gelaten voelen.

Bij de keuzes tussen sub-scenario's 2a en 2b en nadere keuzes binnen sub-scenario 2b, is het belangrijk goed te communiceren wat hierbij de overwegingen zijn. Burgers hechten veel belang aan proportionaliteit bij ethische keuzes over dierproeven—dat de gezondheidswinst voor mensen en de belasting voor dieren in goede verhouding tot elkaar staan.[246]

Internationale keuzes en implicaties

Internationaal zal Nederland met het BPRC in beperkte mate bij blijven dragen aan het Europese netwerk van hoogwaardige NHP-faciliteiten—op het gebied van infectieziekten (sub-scenario 2a) en sommige levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten (sub-scenario 2b).

De afhankelijkheid van het buitenland wordt groter voor onderzoek naar levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten waarvoor NHP-experimenten nodig zijn, maar die bij de nadere invulling van sub-scenario 2b van NHP-onderzoek worden uitgesloten. Dit betekent dat Nederlandse onderzoekers op deze gebieden meer zullen moeten samenwerken met internationale partners.

Nederland gaat actief op zoek—vooral binnen organisaties zoals de EMA, de EU en de OECD—naar internationale steun voor beleid dat het gebruik van NHP's in wetenschappelijk onderzoek reduceert. Nederland blijft een actieve rol spelen in de internationale discussie over het wetenschappelijk gebruik van NHP's en andere dieren, vooral door het stimuleren van NAM's.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De eerste *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat het onderzoek in Nederland met NHP's substantieel wordt verminderd (met hetzelfde voorbehoud over NIN en industrie als bij het eerste beleidsscenario). Een tweede *opbrengst* is dat Nederland een eigen faciliteit en capaciteit behoudt om bij te dragen aan vaccinontwikkeling en zo zijn pandemische weerbaarheid op peil houdt. Het BPRC behoudt een kolonie NHP's en blijft onderzoek doen naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen om de faciliteiten en vaardigheden voor die pandemische vaccinontwikkeling op peil te houden. Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario accepteert is dat sommige andere NHP-onderzoekslijnen wordt afgebouwd, afhankelijk van de keuzes tussen en binnen de sub-scenario's. Nederland komt daardoor in de ethisch lastige positie dat het bepaald NHP-onderzoek niet zelf doet maar nog wel gebruik maakt van medische innovaties, zoals bijvoorbeeld vaccins en geneesmiddelen, die met NHP's in het buitenland ontwikkeld zijn. Verder betekent dit een *risico* dat goede onderzoekers naar het buitenland vertrekken, waarmee Nederland kennis en ervaring verliest. Een tweede *risico* van minder NHP's is dat bepaalde onderzoeken niet meer uitgevoerd kunnen worden onder andere vanwege de beperkte beschikbaarheid van NHP's of een te lage statistische power.

[245] Voor een overzicht van maatschappelijke opvattingen over dierenaangelegenheden, zie: Raad voor Dierenaangelegenheden, 'Staat van het Dier 2024'. Zie ook een Europees Burger Initiatief: Europees Burger Initiatief, 'Voor cosmetica zonder dierenleed—maak Europa dierproefvrij'.
[246] Rathenau Instituut, 'Ethische overwegingen rond dierproeven spelen meer dan ooit een rol'. Rathenau Instituut.

3 Behoud van NHP-onderzoek in Nederland

Beschrijving scenario

In beleidsscenario 3 besluit Nederland het huidige onderzoek met NHP's te behouden. De belangrijkste overweging is dat zo maatschappelijke schade wordt voorkomen door onderzoek te blijven doen naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, naar behandelingen tegen levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten en mogelijk naar hersenaandoeningen (afhankelijk van KNAW-beleid).

Nog steeds wordt in dit beleidsscenario ook nadruk gelegd op de wettelijk vereiste 3R-benadering: vervanging, vermindering en verfijning van NHP-experimenten. De focus ligt hierbij op het nog verder verbeteren van dierenwelzijn en het uitvoeren van systematische literatuuranalyses voor een betere wetenschappelijke verantwoording van het gebruik van NHP's.

NHP-onderzoek wordt nog steeds essentieel geacht voor bepaalde wetenschappelijke vraagstukken, vooral op het gebied van infectieziekten, immunologie en neurowetenschappen. Het is in principe wel mogelijk dat de criteria in de schade-batenanalyse door DEC's en CCD worden aangepast.

Wetenschappelijke keuzes en implicaties

In dit scenario blijft de wetenschappelijke gemeenschap in Nederland het NHP-onderzoek rechtvaardigen op basis van de vertaalbaarheid van de resultaten naar de mens. NHP-modellen worden nog steeds als noodzakelijk beschouwd voor het beantwoorden van complexe medische vraagstukken, vooral op het gebied van infectieziekten, neurodegeneratieve aandoeningen en andere levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten, en voor fundamenteel onderzoek. De genetische diversiteit van de NHP-kolonie bij het BPRC blijft van belang, wat betekent dat de kolonie op zijn huidige grootte wordt gehandhaafd. Hoewel het BPRC zijn rol behoudt, kan er wel een mogelijke afbouw plaatsvinden van hersenonderzoek met NHP's buiten het BPRC, afhankelijk van het beleid van de KNAW.

NAM's worden op korte termijn nog niet voldoende betrouwbaar geacht om een significante vermindering van het aantal NHP-experimenten te realiseren. Wel blijft, zoals in alle beleidsscenario's, het onderzoek naar NAM's doorgaan om daarmee in de toekomst de noodzakelijkheid van NHP-onderzoek te verminderen.

Er zal binnen het NHP-onderzoek gestreefd worden naar een toename in de verfijning: dit kan leiden tot verbeterde wetenschappelijke resultaten doordat beter welzijn van de dieren ook kan resulteren in betere data.

Ethische keuzes en implicaties

De ethische keuzes in dit scenario gaan uit van de basisveronderstelling dat de waarde van de mens boven die van NHP's staat. Dat is van invloed op de afweging van belangen: het belang om ernstige ziektes—zoals bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, kanker en aandoeningen die leiden tot blindheid—te bestrijden, wordt boven het welzijn van de NHP's geplaatst. Vooral het belang van pandemische weerbaarheid zal hier een dominante factor blijven in de ethische rechtvaardiging van het voortzetten van NHP-onderzoek.

Juridische keuzes en implicaties

Dit beleidsscenario past, net als de andere drie, binnen het huidige wettelijke kader van EU-richtlijnen en de Wod.

De regelgeving zal gericht blijven op het waarborgen van dierenwelzijn en toepassing van de drie V's. Extra verfijning in de uitvoering van het onderzoek kan worden aangemoedigd zonder dat de wetgeving hoeft te worden aangepast. Zo kunnen de bestaande ethische toetsingscommissies (DEC's en CCD) extra aandacht geven aan toepassing van de 3 V's en verantwoording daarover in de vergunningverlening.

Economische keuzes en implicaties

Het BPRC zal financiële steun blijven ontvangen als publiek-gefinancierd, hoogwaardig primatencentrum. De structurele kosten voor het BPRC blijven hetzelfde, aangezien de genetische diversiteit van de NHP-kolonie vereist dat de huidige omvang behouden blijft.

Een extra focus op verfijning kan leiden tot hogere kosten voor het onderzoek, bijvoorbeeld door strengere ethische eisen die mogelijk langere onderzoek doorloop met zich meebrengen. Echter kan de extra focus op verfijning ook de wetenschappelijke kwaliteit van de onderzoeksresultaten verbeteren.

Maatschappelijke keuzes en implicaties

Voortzetting van onderzoek met NHP's sluit vermoedelijk minder goed aan bij opvattingen in de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[247]

Anderzijds kan dit scenario steun krijgen van maatschappelijke groepen zoals patiëntenorganisaties als deze van mening zijn dat NHP-onderzoek bijdraagt aan de behandeling en voorkoming van de ziektes waarop zij zich richten.

Internationale keuzes en implicaties

Internationaal gezien zal Nederland met het BPRC blijven bijdragen aan het Europese netwerk van hoogwaardige NHP-faciliteiten. Dit zal Nederland in staat stellen om samen te werken met andere landen die ook NHP's gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek en om deel te nemen aan de coördinatie van internationaal onderzoek naar infectieziekten, levensbedreigende ziekten en andere ernstige aandoeningen met grote ziektelast.

Tegelijkertijd zal Nederland betrokken blijven bij het beleid om NAM's meer acceptabel te maken als vervanging van NHP-experimenten in de EU-regelgeving. Via organisaties zoals de EMA, de Europese Commissie en de OECD speelt Nederland een rol in het stimuleren van diervrije onderzoeksmethoden op lange termijn. Nederland zal daarnaast een rol blijven spelen in discussies over wetenschappelijk gebruik van NHP's en andere dieren.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat het huidige onderzoek naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en naar levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten kan doorgaan.

[247] Voor een overzicht van maatschappelijke opvattingen over dierenaangelegenheden, zie: Raad voor Dierenaangelegenheden, 'Staat van het Dier 2024'. Zie ook een Europees Burger Initiatief: Europees Burger Initiatief, 'Voor cosmetica zonder dierenleed—maak Europa dierproefvrij'.

Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario accepteert is dat er geen vermindering van NHP-onderzoek plaatsvindt. Daarmee heeft dit beleidsscenario het *risico* dat onvoldoende wordt rekening gehouden met maatschappelijke onvrede over het voortbestaan van NHP-onderzoek.

4 Mogelijke toename NHP-onderzoek in Nederland

Beschrijving scenario[248]

In beleidsscenario 4 wordt een toename van NHP's en NHP-experimenten in Nederland eventueel toegelaten, als NAM's onvoldoende de gestelde onderzoeksvragen kunnen beantwoorden. Een belangrijke overweging is dat het gebruik van NHP's een grote rol kan spelen in de bestrijding van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, bij de behandeling van levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten en bij fundamenteel onderzoek. Kritiek op de vertaalbaarheid van NHP-experimenten wordt onderkend, maar met meer systematische literatuuranalyses wordt getracht te voorkomen dat experimenten worden gedaan die, gezien de resultaten van eerder onderzoek, weinig kans op slagen hebben of overbodig zijn. Het is in dit beleidsscenario overigens ook mogelijk dat het aantal NHP-experimenten *niet* toeneemt indien voldoende NAM's beschikbaar komen of indien op Europees niveau voor vestiging van een centrale faciliteit in een ander land wordt gekozen.

Essentieel in dit scenario is dat Nederland in Europa pleit voor het centreren van alle NHP's in één primatencentrum. Het BPRC zou hiervoor een kandidaat zijn omdat het op dit moment al een vooraanstaande en hoogkwalitatieve rol speelt op het gebied van NHP-fok, -huisvesting en -onderzoek. Dit zou dan leiden tot toename van het aantal gehuisveste NHP's in Nederland, maar zou een vermindering van het totale NHP-gebruik in Europa tot gevolg moeten hebben. Nederland neemt aldus de ethische last van het houden van NHP's voor andere landen Europa op zich. Een scenario waarbij alle NHP's in Europa gecentraliseerd zouden worden, vergelijkbaar met strategieën zoals deze succesvol zijn gebleken in de onderzoekscentra op het gebied van de ruimtevaart en de elementaire-deeltjes fysica, impliceert ook dat een dergelijk centrum in een ander land dan Nederland gevestigd zou kunnen worden, waarmee de verschillende overweging op nationaal, Nederlands niveau essentieel anders worden.

Wetenschappelijke keuzes en implicaties

Dit beleidsscenario stoelt op de aanname dat onderzoek op NHP's voldoende vertaalbaar is naar de mens; deze aanname wordt overigens door sommigen betwist. In dit scenario is het mogelijk dat er in Nederland meer NHP-onderzoek gaat plaatsvinden, ook naar aandoeningen die nu nog niet met behulp van NHP-onderzoek worden onderzocht, terwijl netto op Europees niveau het aantal NHP-experimenten substantieel daalt. Dat kan ook tot gevolg hebben dat Nederland voor deze onderzoekslijnen een aantrekkelijker internationale samenwerkingspartner wordt.

NHP-experimenten blijven zo een belangrijke rol spelen, bijvoorbeeld in het onderzoek naar nieuwe vraagstukken als xenotransplantatie. Naarmate alternatieve methoden zich verder ontwikkelen, zullen deze meer NHP-experimenten overbodig maken. Op korte termijn worden NAM's echter niet goed genoeg geacht om het aantal NHP-experimenten substantieel te verminderen. Nederland blijft wel onderzoek doen naar de ontwikkeling van NAM's.

[248] Het uitwerken van Scenario 4—met een mogelijke toename van het aantal NHP-experimenten— lijkt in strijd met het verzoek van de Tweede Kamer om vermindering van het aantal NHP-experimenten te onderzoeken. De commissie heeft scenario 4 uitgewerkt omdat hiermee wordt aangesloten bij haar opdracht om ook internationale ontwikkelingen in kaart te brengen en daarbij gebleken is dat in sommige landen het aantal NHP-experimenten toeneemt. Coördinatie van NHP-onderzoek en centralisatie van primatencentra in Europa zouden bovendien tot een reductie van het totale aantal NHP-experimenten in Europa kunnen leiden.

Dit scenario impliceert een mogelijke vergroting van de beschikbare BPRC-kolonie NHP's om met behoud van de kwaliteit van de kolonie de intensivering van het NHP-onderzoek te kunnen dragen. Daarbij kan Nederland ook een rol spelen in het bundelen van NHP-onderzoek in Europa.

Ethische keuzes en implicaties

De ethische vooronderstelling in dit scenario is dat de waarde van de mens boven die van NHP's wordt gesteld. Belangen van de NHP's worden daardoor als minder zwaarwegend geacht dan kansen op succesvolle preventie en behandeling van aandoeningen met grote ziektelast bij de mens. Aanvullend kan in dit scenario een inspanningsverplichting worden opgenomen om in te zetten op internationale coördinatie van bestaande expertise met NHP's. Binnen dit beleidsscenario wordt gekozen voor een ethisch kader dat zich vooral richt op de verfijning uit de 3V-benadering.

Als Nederland een toename realiseert door Europese NHP-experimenten te centraliseren en te coördineren, zal voor Nederland de ethische last toenemen, maar de ethische last van andere Europese landen afnemen. Door het overnemen van de ethische last krijgt Nederland meer invloed om haar perspectief op het gebruik van NHP-experimenten breder in de internationale wetenschapsgemeenschap ingang te doen vinden.

Juridische keuzes en implicaties

Dit beleidsscenario past, net als de andere drie, binnen het huidige wettelijke kader van EU-richtlijnen en de Wod.

De regelgeving blijft gericht op het waarborgen van dierenwelzijn en toepassing van de drie V's (verfijning, vermindering en vervanging). Extra verfijning in de uitvoering van het onderzoek kan worden aangemoedigd zonder dat de wetgeving hoeft te worden aangepast. Zo kunnen de bestaande ethische toetsingscommissies (DEC's en CCD) extra aandacht geven aan toepassing van de 3 V's en verantwoording daarover in de vergunningverlening.

Economische keuzes en implicaties

Economische activiteiten die berusten op wetenschappelijk onderzoek (zoals de biomedische industrie) zullen door de toegenomen wetenschappelijke activiteit een gunstig effect ondervinden, met name als Nederland een rol kan spelen bij Europese centralisatie van het NHP-onderzoek. Het is echter onduidelijk of dit ook tot extra innovatievermogen in de economie zal leiden.

Er is mogelijk een toename van de totale NHP-kolonie in Nederland nodig, wat tot extra kosten zal leiden. Afhankelijk van een Europees centralisatiebeleid kan hier mogelijk ook financiering voor gevonden worden uit de EU. Indien gekozen wordt voor vestiging van een centrale Europese faciliteit buiten Nederland, dan zal van Nederland een financiële bijdrage worden verwacht.

Maatschappelijke keuzes en implicaties

Toename van onderzoek op NHP's sluit vermoedelijk minder goed aan bij opvattingen in de Nederlandse samenleving zoals de commissie afleidt uit gesprekken met deskundigen en discussies in het parlement.[249] Anderzijds kan dit scenario steun krijgen van maatschappelijke groepen zoals patiëntenorganisaties.

[249] Voor een overzicht van maatschappelijke opvattingen over dierenaangelegenheden, zie: Raad voor Dierenaangelegenheden, 'Staat van het Dier 2024'. Zie ook een Europees Burger Initiatief: Europees Burger Initiatief, 'Voor cosmetica zonder dierenleed—maak Europa dierproefvrij'.

Coördinatie van de NHP-experimenten in Europa kan leiden tot een aanzienlijke netto vermindering van het aantal NHP-experimenten op Europees niveau als op substantiële wijze gecentraliseerd kan worden. Ondoelmatige herhalingen of verdubbeling van Europees NHP-onderzoek kunnen dan beter worden vermeden.

De toename van het aantal NHP-experimenten in Nederland (terwijl het totale aantal op Europees niveau afneemt) kan mogelijk ook tot onderzoeksuitkomsten leiden waarmee andere ernstige ziekten kunnen worden voorkomen of behandeld.

Internationale keuzes en implicaties

Nederland zal met het BPRC bijdragen aan een Europees netwerk van NHP-faciliteiten van hoge kwaliteit. Daarnaast kan Nederland zich inzetten voor coördinatie en centralisatie van NHP-faciliteiten in Europa. Voorwaarde bij een dergelijke centralisatie zou moeten zijn dat een netto afname van het aantal NHP-experimenten wordt gerealiseerd. Daarbij zal Nederland ook betrokken blijven bij de discussie over het wetenschappelijk gebruik van NHP's en andere dieren voor wetenschappelijk onderzoek en de ontwikkeling van beleid om NAM's meer geaccepteerd te krijgen, ook als alternatief voor NHP-experimenten.

Dit scenario sluit aan bij de internationale trend van samenwerking en grensoverschrijdende coördinatie bij onderzoek in het algemeen en meer specifiek bij de toename van onderzoek met NHP's in andere landen. Sommige landen hebben recent de omvang van NHP-kolonies vergroot om meer proeven op NHP's te kunnen doen, onder andere om zo hun strategische onafhankelijkheid te vergroten.

Samenvatting van opbrengst, verlies en risico

De *opbrengst* van dit beleidsscenario is dat naast het huidige onderzoek naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en naar levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten nog ander NHP-onderzoek mogelijk wordt. Een daarvoor benodigde toename van het aantal NHP-experimenten is in dit beleidsscenario toegelaten, maar niet noodzakelijk—het is immers ook mogelijk dat met in de nabije toekomst ontwikkelde NAM's de onderzoeksvragen ook kunnen worden beantwoord. Het *verlies* dat Nederland in dit beleidsscenario accepteert is dat op Nederlandse bodem geen vermindering van NHP-onderzoek plaatsvindt, terwijl daar ethisch goede redenen voor kunnen zijn. Daarmee heeft dit beleidsscenario het *risico* dat onvoldoende wordt rekening gehouden met maatschappelijke onvrede over het bestaan van NHP-onderzoek.

Slothoofdstuk

De commissie sluit dit rapport niet af met een beleidsadvies, conform het instellingsbesluit dat ten grondslag ligt aan de werkzaamheden van de commissie.[250] De voorgaande vier beleidsscenario's zijn zo evenwichtig en neutraal mogelijk gepresenteerd om elke impliciete suggestie van voorkeur bij de commissie voor het ene of andere beleidsscenario te vermijden. Elk van de vier beleidsscenario's kan op redelijke gronden verdedigd worden—de keuze voor het ene of andere beleidsscenario is afhankelijk van politieke keuzen die gemaakt moeten worden op punten waarover nu geen ondubbelzinnig en eensluidend wetenschappelijk advies mogelijk is.

Maar dat betekent niet dat de commissie geen conclusies wil trekken. Deze conclusies houden weliswaar geen beleidsadvies in maar zijn wel relevant voor de discussie over het gebruik van NHP's in wetenschappelijk onderzoek en voor het beleid ten aanzien van de toekomst van het BPRC.

Ten eerste zijn wij getroffen door de grote en integere betrokkenheid die al onze gesprekspartners—van actieve NHP-onderzoekers tot uitgesproken dierenrechtenactivisten, en velen tussen deze twee posities—hebben betoond in hun medewerking aan dit onderzoek. Dit was duidelijk tijdens de maatschappelijke consultatie, maar geldt ook voor de afzonderlijke interviews die de commissie gehouden heeft. De commissie concludeert daarmee niet dat er een makkelijke consensus voor het ene of andere beleidsscenario te vinden is; wel dat alle betrokkenen bereid waren goed naar elkaar te luisteren en met argumenten de eigen visie naar voren te brengen. Overigens zijn de gesprekspartners van de commissie niet verantwoordelijk voor de inhoud van dit rapport, noch kan worden aangenomen dat zij (alle) conclusies onderschrijven.

Meer naar de inhoud van onze onderzoeksresultaten kijkend, is een tweede bevinding die de commissie opvallend vindt dat de wetenschappelijke staf van regulatoire instanties als EMA en CBG actief betrokken is bij het zoeken naar alternatieven voor NHP-proeven als onderdeel van de regulatoire eisen. Ja, de verandering van regulatoire eisen die aan nieuwe vaccins en geneesmiddelen gesteld worden gaat langzaam, maar dit wordt veroorzaakt door de vereiste zorgvuldigheid van dit proces en niet door een gebrek aan medewerking door de regulatoire instanties. Door intensieve en vooral vroegtijdige samenwerking met de staf van EMA, CBG en CCD kunnen onderzoekers veel doen voor het vinden van alternatieven voor NHP-experimenten. Een voorbeeld is de door de regulatoire instanties steeds vaker geaccepteerde weight-of-evidence benadering: met een combinatie van verschillende onderzoeksresultaten (uit vroeger uitgevoerde dierproeven of uit onderzoek in proefpersonen of in vitro) kan een fabrikant argumenteren dat voor een specifieke geneesmiddel-goedkeuring niet de gebruikelijke dierproeven nodig zijn.

In sommige gebruikscontexten zullen NHP-experimenten eerder door NAM's vervangen kunnen worden dan in andere contexten. Het zal daarbij meestal om combinaties van verschillende NAM's gaan. Onze derde algemene bevinding betreft de ontwikkeling van NAM's. Die heeft de laatste jaren een enorme vooruitgang gezien. Nederland staat internationaal hoog aangeschreven door bijvoorbeeld zijn TPI-programma en het excellente onderzoek naar NAM's. Het is echter opmerkelijk dat ook NAM-onderzoekers van mening zijn dat er in ieder geval binnen de komende vijf jaar NHP-experimenten nodig zullen blijven, met name in de virologie, de immunologie en voor

[250] Minister van OCW: "Ik vraag nadrukkelijk niet om een beleidsadvies, maar om een onderzoek naar wat kan en niet kan." Minister van OCW, Voortgang onderzoek verdere verlaging proeven op niet-humane primaten (motie Wassenberg c.s.).

vaccinontwikkeling ten behoeve van pandemische weerbaarheid. Overigens kunnen ook nu al belangrijke stappen gezet worden naar vermindering van het aantal NHP-experimenten. Meer systematische literatuuranalyses kunnen voorkomen dat NHP-proeven worden gedaan naar onderzoeksvragen die ook zonder NHP's kunnen worden beantwoord. Van een NAM moet bovendien niet verwacht worden dat deze één-op-één een NHP-experiment kan vervangen. Juist combinaties van verschillende NAM's zullen in de praktijk het meest opleveren. Bovendien is de streefbeeld benadering van belang, waarbij niet het (vervangen van het) NHP-experiment centraal staat maar de achterliggende onderzoeksvraag leidend is, waardoor ook heel andere onderzoeksstrategieën in zicht komen, gebruik makend van NAM's en met minder of geen NHP's.

Ten vierde wil de commissie bevestigen dat nationaal en internationaal grote waardering bestaat voor het BPRC als primatencentrum. Dit geldt vooral voor de kwaliteit van de fok en huisvesting van de kolonie. Buitenlandse gesprekspartners wezen ons op het belang van een overheid-gefinancierde instelling die daarmee onafhankelijker van industriële belangen kan opereren dan bij veel andere onderzoekscentra het geval is. Dat betekent overigens niet dat — in het geval dat Nederland kiest voor het behoud van het BPRC (beleidsscenario's 2, 3 of 4) — geen verbeteringen mogelijk zijn. Het BPRC dient meer systematische literatuuranalyses te doen alvorens nieuwe studies op te zetten. Het platform voor alternatieven zoals recent in het BPRC is gecreëerd, zou veel meer kunnen samenwerken met universitaire NAM-onderzoekers. En het BPRC kan transparanter zijn over de aantallen en soorten NHP's die in de verschillende experimenten worden gebruikt. Indien wordt gekozen voor beleidsscenario's 2, 3 of 4, zal een dergelijke transparantie bijdragen, verwacht de commissie, aan het draagvlak voor NHP-onderzoek in Nederland, zeker als dit wordt gekoppeld aan regelmatige rapportages over NAM-onderzoek en vermindering van NHP-gebruik.

Een vijfde opmerking betreft de internationale dimensie van dit vraagstuk. Op velerlei vlak zullen Nederlandse beleidskeuzes over NHP-onderzoek gevolgen hebben voor de internationale relaties van Nederland. Een belangrijk element hierin is de (on)afhankelijkheid van Nederland in situaties van pandemische crises. Welke effecten hebben de verschillende scenario's op de pandemische weerbaarheid (pandemic preparedness) van Nederland? Deze verschillende effecten heeft de commissie per scenario aangeduid. Een tweede element is internationale samenwerking. Er is nog heel veel winst te boeken op het gebied van—met name Europese—coördinatie van zowel NHP-faciliteiten als NAM-onderzoek, en de combinatie van beide.[251]

Tot slot wijst de commissie erop dat de wetenschappelijke ontwikkelingen zo snel gaan dat het niet onwaarschijnlijk is dat in de nabije toekomst, over bijvoorbeeld 5-10 jaar, de situatie zo geëvolueerd is dat dan alternatieve beleidskeuzes mogelijk zijn.

[251] De *EU Roadmap towards phasing out animal testing for chemical safety assessments* is in dit verband belangrijk: Europese Commissie, *Report of the European Commission Workshop on "The Roadmap Towards Phasing Out Animal Testing for Chemical Safety Assessments"*.

Literatuur

(inclusief websites)

Adams, S.R., E. Muchmore, en J.H. Richardson. *Non Human Primates in Biomedical Research*. Vol. Chapter 15-Biosafety, 1995. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780120886616500223.

Aid, Malika, Michaela Sciacca, Katherine McMahan, David Hope, Jinyan Liu, Catherine Jacob-Dolan, Olivia Powers, e.a. 'Mpox Infection Protects against Re-Challenge in Rhesus Macaques'. *Cell* 186, nr. 21 (12 oktober 2023): 4652-4661.e13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.023.

Albrecht, Laure, Elodie Bishop, Basile Jay, Blaise Lafoux, Marie Minoves, en Caroline Passaes. 'COVID-19 Research: Lessons from Non-Human Primate Models'. *Vaccines* 9, nr. 8 (10 augustus 2021): 886. https://doi.org/10.3390/vaccines9080886.

Analistennetwerk Nationale Veiligheid. 'Themarapportage infectieziekten'. Den Haag, 2022.

Anderson, D. J., en A. D. Kirk. 'Primate Models in Organ Transplantation'. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3, nr. 9 (1 september 2013): a015503-a015503. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015503.

Anderson, David en McCall, Kathy. 'Feasibility Study under Article 10 of Directive 2010/63/EU on Sourcing Non- Human Primates Only from Self-Sustaining Colonies'. Brussels: FRESCI, 10 november 2022.

Andrykowski, Michael A., en William H. Redd. 'Life-Threatening Disease Biopsychosocial Dimensions of Cancer Care'. In *Medical Factors and Psychological Disorders*, onder redactie van Randall L. Morrison en Alan S. Bellack, 287-323. Boston, MA: Springer US, 1987. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5230-3_12.

Arluke, A., en C.R. Sanders. *Regarding animals*. Philadelphia: Temple University Press, 1996.

Bailey, Jarrod. 'Arguments Against Using Nonhuman Primates in Research'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 559-88. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_23.

———. 'Monkey-Based Research on Human Disease: The Implications of Genetic Differences'. *Alternatives to Laboratory Animals* 42, nr. 5 (november 2014): 287-317. https://doi.org/10.1177/026119291404200504.

Bailey, Jarrod, en Michael Balls. 'Clinical impact of high-profile animal-based research reported in the UK national press'. *BMJ Open Science* 44, nr. 11 (20 oktober 2020). https://doi.org/10.1136/bmjos-2019-100039.

Bailey, Jarrod, en Katy Taylor. 'Non-Human Primates in Neuroscience Research: The Case against Its Scientific Necessity'. *Alternatives to Laboratory Animals* 44, nr. 1 (1 maart 2016): 43-69. https://doi.org/10.1177/026119291604400101.

Barclay, Amy M., Dennis K. Ninaber, Suzanne Van Veen, Pieter S. Hiemstra, Tom H. M. Ottenhoff, Anne M. Van Der Does, en Simone A. Joosten. 'Airway epithelial cells mount an early response to mycobacterial infection'. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13 (26 september 2023): 1253037. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1253037.

Bateson, Patrick. 'Review of Research Using Non-Human Primates'. London: BBSRC, MRC, NC3RS, WellcomeTrust, 2011. https://wellcome.org/sites/default/files/wtvm052279_1.pdf.

Bayne, Kathryn, Jann Hau, en Timothy Morris. 'The Welfare Impact of Regulations, Policies, Guidelines, and Directives and Nonhuman Primate Welfare'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 643-60. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_27.

Belloir, Tiphaine, Sergio Montalvo-Vargo, Zabir Ahmed, Devon J. Griggs, Shawn Fisher, Timothy Brown, Maysamreza Chamanzar, en Azadeh Yazdan-Shahmorad. 'Large-Scale Multimodal

Surface Neural Interfaces for Primates'. *iScience* 26, nr. 1 (januari 2023): 105866. https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105866.
Bentham, J. *An Introduction to the Principles of Morals and Legislation*. Mineola, NY: Dover Philosophical Classics, 1789.
Bernard, René, Tracey L. Weissgerber, Evgeny Bobrov, Stacey J. Winham, Ulrich Dirnagl, en Nico Riedel. '*Fiddle* : A Tool to Combat Publication Bias by Getting Research out of the File Drawer and into the Scientific Community'. *Clinical Science* 134, nr. 20 (30 oktober 2020): 2729-39. https://doi.org/10.1042/CS20201125.
Bibra, C. von, en R. Hinkel. 'Non-Human Primate Studies for Cardiomyocyte Transplantation—Ready for Translation?' *Frontiers in Pharmacology* 15 (17 juni 2024). https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1408679.
Bierlaagh, Marlou C., Anabela S. Ramalho, Iris A. L. Silva, Annelotte M. Vonk, Rutger M. van den Bor, Peter van Mourik, Johanna Pott, e.a. 'Repeatability and Reproducibility of the Forskolin-Induced Swelling (FIS) Assay on Intestinal Organoids from People with Cystic Fibrosis'. *Journal of Cystic Fibrosis* 23, nr. 4 (1 juli 2024): 693-702. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.04.014.
Bijker, Else M, Robert W Sauerwein, en Wiebe E Bijker. 'Controlled Human Malaria Infection Trials: How Tandems of Trust and Control Construct Scientific Knowledge'. *Social Studies of Science* 46, nr. 1 (februari 2016): 56-86. https://doi.org/10.1177/0306312715619784.
Bijker, Wiebe E., Roland Bal, en Ruud Hendriks. *The Paradox of Scientific Authority: The Role of Scientific Advice in Democracies*. London, England; Cambridge, MA: MIT Press, 2009.
Blaauboer, Bas J. 'Biokinetic Modeling and in Vitro–in Vivo Extrapolations'. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 13, nr. 2-4 (17 juni 2010): 242-52. https://doi.org/10.1080/10937404.2010.483940.
Bliss-Moreau, Eliza, Rama R. Amara, Elizabeth A. Buffalo, Ricki J. Colman, Monica E. Embers, John H. Morrison, Ellen E. Quillen, Jonah B. Sacha, Charles T. Roberts, en National Primate Research Center Consortium Rigor and Reproducibility Working Group. 'Improving Rigor and Reproducibility in Nonhuman Primate Research'. *American Journal of Primatology* 83, nr. 12 (december 2021): e23331. https://doi.org/10.1002/ajp.23331.
Bonini, Luca, Cristina Rotunno, Edoardo Arcuri, en Vittorio Gallese. 'Mirror Neurons 30 Years Later: Implications and Applications'. *Trends in Cognitive Sciences* 26, nr. 9 (1 september 2022): 767-81. https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.06.003.
Bordes, E.C. 'Dieren in het geding Een juridisch-historische analyse van het verbod op dierenmishandeling'. PhD thesis. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2010. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiRrePim7eFAxU7-QIHHXNmAncQFnoECBAQAQ&url=https%3A%2F%2Fdspace.library.uu.nl%2Fbitstream%2Fhandle%2F1874%2F188407%2Fbordes.pdf%3Fsequence%3D1&usg=AOvVaw0CKxysBXbRZUL516ivXXhd&opi=89978449.
Bovenkerk, Bernice, en Frederike Kaldewaij. 'The Use of Animal Models in Behavioural Neuroscience Research'. In *Ethical Issues in Behavioral Neuroscience*, onder redactie van Grace Lee, Judy Illes, en Frauke Ohl, 17-46. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. https://doi.org/10.1007/7854_2014_329.
BPRC. 'Ambitieplan BPRC - voor de periode 2019-2025', 2019. https://www.bprc.nl/sites/default/files/downloads/1-2-2019_BPRC_Ambitieplan_2019-2025[1].pdf.
———. 'Biomedical Primate Research Centre', 2024. https://www.bprc.nl/nl/home.
———. 'BPRC's onderzoeksresultaten - De bijdrage van ons onderzoek aan de vooruitgang in de medische wetenschap', 2024. https://www.bprc.nl/sites/default/files/downloads/BPRC_Onderzoeksresultaten_2023.pdf.
Bramer, Wichor M., Melissa L. Rethlefsen, Jos Kleijnen, en Oscar H. Franco. 'Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study'. *Systematic Reviews* 6, nr. 1 (6 december 2017): 245. https://doi.org/10.1186/s13643-017-0644-y.
Brennan, Frank R., Joy Cavagnaro, Kathleen McKeever, Patricia C. Ryan, Melissa M. Schutten, John

Vahle, Gerhard F. Weinbauer, Estelle Marrer-Berger, en Lauren E. Black. 'Safety testing of monoclonal antibodies in non-human primates: Case studies highlighting their impact on human risk assessment'. *mAbs* 10, nr. 1 (26 oktober 2017): 1-17. https://doi.org/10.1080/19420862.2017.1389364.

Brown, Paul C., en Ronald L. Wange. 'Considerations Regarding the Use of Nonhuman Primates in Assessing Safety Endpoints for Pharmaceuticals'. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 143 (september 2023): 105449. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105449.

Brunner, Jessie W., Hanna C. A. Lammertse, Annemiek A. Van Berkel, Frank Koopmans, Ka Wan Li, August B. Smit, Ruud F. Toonen, Matthijs Verhage, en Sophie Van Der Sluis. 'Power and Optimal Study Design in iPSC-Based Brain Disease Modelling'. *Molecular Psychiatry* 28, nr. 4 (april 2023): 1545-56. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01866-3.

Buchanan-Smith, HM, AE Rennie, A Vitale, S Pollo, MJ Prescott, en DB Morton. 'Harmonising the Definition of Refinement'. *Animal Welfare* 14, nr. 4 (november 2005): 379-84. https://doi.org/10.1017/S0962728600029717.

Burm, Saskia M., Jan-Bas Prins, Jan Langermans, en Jeffrey J. Bajramovic. 'Alternative Methods for the Use of Non-Human Primates in Biomedical Research'. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation* 31, nr. 4 (1 november 2014): 520-29. https://doi.org/10.14573/altex.1406231.

Capogrosso, Marco, Tomislav Milekovic, David Borton, Fabien Wagner, Eduardo Martin Moraud, Jean-Baptiste Mignardot, Nicolas Buse, e.a. 'A Brain–Spine Interface Alleviating Gait Deficits after Spinal Cord Injury in Primates'. *Nature* 539, nr. 7628 (november 2016): 284-88. https://doi.org/10.1038/nature20118.

Carvalho, Constança, Augusta Gaspar, Andrew Knight, en Luís Vicente. 'Ethical and Scientific Pitfalls Concerning Laboratory Research with Non-Human Primates, and Possible Solutions'. *Animals* 9, nr. 1 (29 december 2018): 12. https://doi.org/10.3390/ani9010012.

Casadevall, Arturo. 'The mRNA Vaccine Revolution Is the Dividend from Decades of Basic Science Research'. *The Journal of Clinical Investigation* 131, nr. 19 (1 oktober 2021). https://doi.org/10.1172/JCI153721.

Cauvin, Annick J., Christopher Peters, en Frank Brennan. 'Advantages and Limitations of Commonly Used Nonhuman Primate Species in Research and Development of Biopharmaceuticals'. In *The Nonhuman Primate in Nonclinical Drug Development and Safety Assessment*, 379-95. Elsevier, 2015. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417144-2.00019-6.

CCD. 'Aanvraagformulier projectvergunning', 21 maart 2023. https://www.centralecommissiedierproeven.nl/documenten/formulieren/15/5/18/aanvraagformulier-projectvergunning.

———. 'Centrale Commissie Dierproeven', 2024. https://www.centralecommissiedierproeven.nl/.

———. 'Herziene handreiking "Het genereren, fokken, genotyperen, monitoren en houden van genetisch gewijzigde dieren"'. Den Haag, 23 april 2024.

———. 'Onderzoekssamenvatting (NTS)', z.d. https://www.centralecommissiedierproeven.nl/onderwerpen/niet-technische-samenvatting.

———. 'Toelichting invullen formulieren aanvraag projectvergunning dierproef'. Centrale Commissie Dierproeven, 2016. https://www.centralecommissiedierproeven.nl/documenten/formulieren/15/5/18/handleiding-aanvraag-projectvergunning-dierproeven.

———. 'Wetten en regels', z.d. https://www.centralecommissiedierproeven.nl/onderwerpen/wetten-en-regels.

Central Institute for Experimental Medicine and Life Science. 'Introduction', z.d. https://www.ciea.or.jp/en/.

Chatfield, Kate, en David Morton. 'The Use of Non-human Primates in Research'. In *Ethics Dumping*, onder redactie van Doris Schroeder, Julie Cook, François Hirsch, Solveig Fenet, en Vasantha Muthuswamy, 81-90. SpringerBriefs in Research and Innovation Governance. Cham: Springer International Publishing, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64731-9_10.

Chaudhary, Namit, Drew Weissman, en Kathryn A. Whitehead. 'mRNA Vaccines for Infectious Diseases: Principles, Delivery and Clinical Translation'. *Nature Reviews Drug Discovery* 20, nr. 11 (november 2021): 817-38. https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5.

Chen, K. G., P. Zhong, W. Zheng, en J. M. Beekman. 'Pharmacological analysis of CFTR variants of cystic fibrosis using stem cell-derived organoids', 2019. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6856431/.

Chen, Xing, Feng Wang, Eduardo Fernandez, en Pieter R. Roelfsema. 'Shape Perception via a High-Channel-Count Neuroprosthesis in Monkey Visual Cortex'. *Science (New York, N.Y.)* 370, nr. 6521 (4 december 2020): 1191-96. https://doi.org/10.1126/science.abd7435.

Chien, Hsiao-Tzu, Helen Prior, Laura Andrews, Leon van Aerts, Annick Cauvin, David O. Clarke, Kaushik Datta, e.a. 'Re-evaluating the need for chronic toxicity studies with therapeutic monoclonal antibodies, using a weight of evidence approach'. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 138 (1 februari 2023): 105329. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105329.

CIRCABC. 'Summary report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the EU and Norway (2020)', 2023. https://circabc.europa.eu/ui/group/8ee3c69a-bccb-4f22-89ca-277e35de7c63/library/c957d77a-7a20-4a7c-9239-c73a833fd873/details?download=true.

Coleman, Kristine, Gregory Timmel, Kamm Prongay, en Kate C. Baker. 'Common Husbandry, Housing, and Animal Care Practices'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 323-54. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_14.

Collins, Francis S., en Lawrence A. Tabak. 'NIH plans to enhance reproducibility'. *Nature* 505, nr. 7485 (30 januari 2014): 612-13.

Combes, Alain, Charles-Edouard Luyt, Jean-Yves Fagon, Michel Wolff, Jean-Louis Trouillet, Jean Chastre, en for the PNEUMA Trial Group. 'Early Predictors for Infection Recurrence and Death in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia'. *Critical Care Medicine* 35, nr. 1 (januari 2007): 146. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000249826.81273.E4.

Conroy, Gemma. 'How Wild Monkeys "Laundered" for Science Could Undermine Research'. *Nature* 623, nr. 7988 (16 november 2023): 672-73. https://doi.org/10.1038/d41586-023-03533-1.

Corbett, Kizzmekia S. et al. 'Immune Correlates of Protection by mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates'. *Science* 373 (17 september 2021). https://doi.org/10.1126/science.abj0299.

Corbett, Kizzmekia S., Anne P. Werner, Sarah O' Connell, Matthew Gagne, Lilin Lai, Juan I. Moliva, Barbara Flynn, e.a. 'mRNA-1273 Protects against SARS-CoV-2 Beta Infection in Nonhuman Primates'. *Nature Immunology* 22, nr. 10 (oktober 2021): 1306-15. https://doi.org/10.1038/s41590-021-01021-0.

Corradi, Marie, Thomas Luechtefeld, Alyanne M. De Haan, Raymond Pieters, Jonathan H. Freedman, Tamara Vanhaecke, Mathieu Vinken, en Marc Teunis. 'The Application of Natural Language Processing for the Extraction of Mechanistic Information in Toxicology'. *Frontiers in Toxicology* 6 (10 mei 2024): 1393662. https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1393662.

Dai, Lianpan, en George F. Gao. 'Viral Targets for Vaccines against COVID-19'. *Nature Reviews Immunology* 21, nr. 2 (februari 2021): 73-82. https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0.

Dam, Debby van, en Peter Paul De Deyn. 'Non-Human Primate Models for Alzheimer's Disease-Related Research and Drug Discovery'. *Expert Opinion on Drug Discovery* 12, nr. 2 (februari 2017): 187-200. https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1271320.

Daniel, Carola. 'Extracorporeal perfusion of isolated organs of large animals – Bridging the gap between in vitro and in vivo studies'. *ALTEX*, 2018, 77-98. https://doi.org/10.14573/altex.1611291.

De Jongh, Dide, Emma K. Massey, the VANGUARD consortium, Ekaterine Berishvili, Laura Mar Fonseca, Fanny Lebreton, Kevin Bellofatto, e.a. 'Organoids: A Systematic Review of Ethical Issues'. *Stem Cell Research & Therapy* 13, nr. 1 (december 2022): 337. https://doi.org/10.1186/s13287-022-02950-9.

De Lima-Pardini, Andrea C, Youstina Mikhail, Adan-Ulises Dominguez-Vargas, Numa Dancause, en Stephen H Scott. 'Transcranial Magnetic Stimulation in Non-Human Primates: A Systematic Review'. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 152 (september 2023): 105273. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105273.

De Swart, Rik L. 'Measles: What We Have Learned from Non-Human Primate Models'. *Drug Discovery Today: Disease Models* 23 (2017): 31-34. https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2018.01.002.

Deconinck, Frederik J. A., Ana R. P. Smorenburg, Alex Benham, Annick Ledebt, Max G. Feltham, en Geert J. P. Savelsbergh. 'Reflections on Mirror Therapy: A Systematic Review of the Effect of Mirror Visual Feedback on the Brain'. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 29, nr. 4 (1 mei 2015): 349-61. https://doi.org/10.1177/1545968314546134.

Denayer, Tinneke, Thomas Stöhr, en Maarten Van Roy. 'Animal models in translational medicine: Validation and prediction'. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* 2, nr. 1 (27 augustus 2014): 5. https://doi.org/10.1016/j.nhtm.2014.08.001.

Dijkman, Karin, Nacho Aguilo, Charelle Boot, Sam O. Hofman, Claudia C. Sombroek, Richard A.W. Vervenne, Clemens H.M. Kocken, e.a. 'Pulmonary MTBVAC Vaccination Induces Immune Signatures Previously Correlated with Prevention of Tuberculosis Infection'. *Cell Reports Medicine* 2, nr. 1 (januari 2021): 100187. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100187.

Dijkman, Karin, Claudia C. Sombroek, Richard A. W. Vervenne, Sam O. Hofman, Charelle Boot, Edmond J. Remarque, Clemens H. M. Kocken, e.a. 'Prevention of Tuberculosis Infection and Disease by Local BCG in Repeatedly Exposed Rhesus Macaques'. *Nature Medicine* 25, nr. 2 (februari 2019): 255-62. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0319-9.

Du, Yuanyuan, Zhen Liang, Shusen Wang, Dong Sun, Xiaofeng Wang, Soon Yi Liew, Shuaiyao Lu, e.a. 'Human Pluripotent Stem-Cell-Derived Islets Ameliorate Diabetes in Non-Human Primates'. *Nature Medicine* 28, nr. 2 (februari 2022): 272-82. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01645-7.

Eastwood, D, L Findlay, S Poole, C Bird, M Wadhwa, M Moore, C Burns, R Thorpe, en R Stebbings. 'Monoclonal antibody TGN1412 trial failure explained by species differences in CD28 expression on CD4+ effector memory T-cells'. *British Journal of Pharmacology* 161, nr. 3 (oktober 2010): 512-26. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00922.x.

Eaton, S. L., en T. M. Wishart. 'Bridging the Gap: Large Animal Models in Neurodegenerative Research'. *Mammalian Genome* 28, nr. 7-8 (augustus 2017): 324-37. https://doi.org/10.1007/s00335-017-9687-6.

efpia. 'Putting Animal Welfare Principles and 3Rs into Action - European Pharmaceutical Industry Report - 2022 Update'. Efpia.eu/media/637068/putting-animal-welfare-principles-and-3rs-into-action.pdf. Brussels, 2022. efpia.eu/media/637068/putting-animal-welfare-principles-and-3rs-into-action.pdf.

Eichmüller, Oliver L., en Juergen A. Knoblich. 'Human Cerebral Organoids — a New Tool for Clinical Neurology Research'. *Nature Reviews Neurology* 18, nr. 11 (november 2022): 661-80. https://doi.org/10.1038/s41582-022-00723-9.

EMA. 'EMA Guidance Document on the Use of Medicinal Products for Treatment and Prophylaxis in Case of Exposure to Biological Agents Used as Weapons of Terrorism, Crime or Warfare'. Amsterdam, 12 juli 2024.

———. 'Essential considerations for successful qualification of novel methodologies', 2017. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500239928_en.pdf.

———. 'Ethical Use of Animals in Medicine Testing', 2025. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/ethical-use-animals-medicine-testing.

———. 'Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies – Non-Clinical and Clinical Issues'. London, 2012.

Esbroeck, Annelot C. M. van, Antonius P. A. Janssen, Armand B. Cognetta, Daisuke Ogasawara, Guy Shpak, Mark van der Kroeg, Vasudev Kantae, e.a. 'Activity-Based Protein Profiling Reveals off-Target Proteins of the FAAH Inhibitor BIA 10-2474'. *Science (New York, N.Y.)* 356, nr. 6342 (9 juni 2017): 1084-87. https://doi.org/10.1126/science.aaf7497.

Escher, Sylvia E., Falko Partosch, Sebastian Konzok, Paul Jennings, Mirjam Luijten, Anne Kienhuis, Victoria de Leeuw, Rosmarie Reuss, Katrina-Magdalena Lindemann, en Susanne Hougaard Bennekou. 'Development of a Roadmap for Action on New Approach Methodologies in Risk Assessment'. *EFSA Supporting Publications* 19, nr. 6 (2022): 7341E. https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7341.

Estes, Jacob D., Scott W. Wong, en Jason M. Brenchley. 'Nonhuman Primate Models of Human Viral Infections'. *Nature Reviews Immunology* 18, nr. 6 (juni 2018): 390-404. https://doi.org/10.1038/s41577-018-0005-7.

European Chemicals Agency. *New Approach Methodologies in Regulatory Science: Proceedings of a Scientific Workshop. Helsinki, 19 20 April 2016*. Brussels: EU Publications Office, 2016. https://data.europa.eu/doi/10.2823/543644.

European Parliament and Council. 'Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes'. Brussels, 2010.

Europees Burger Initiatief. 'Voor cosmetica zonder dierenleed—maak Europa dierproefvrij', 2021. https://citizens-initiative.europa.eu/initiatives/details/2021/000006_nl.

Europese Commissie. 'ALURES'. Geraadpleegd 5 december 2024. https://webgate.ec.europa.eu/envdataportal/web/resources/alures/submission/nts/list.

———. 'Mededeling van de commissie over het Europees burgerinitiatief (EBI) "Voor cosmetica zonder dierenleed — maak Europa dierproefvrij"'. Brussel, 2023. https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C(2023)5041&lang=nl.

———. *Report of the European Commission Workshop on "The Roadmap Towards Phasing Out Animal Testing for Chemical Safety Assessments": Brussels, 11 12 December 2023.* Brussels: EU Publications Office, 2024. https://data.europa.eu/doi/10.2873/34576.

———. Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau, Pub. L. No. PB L 136 (2004). http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj.

———. Verordening (EU) Nr. 536/2014 van 16 april 2014 betreffende klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/20/EG, Pub. L. No. OJ L 158 (2014). http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj.

Ewart, Lorna, Athanasia Apostolou, Skyler A. Briggs, Christopher V. Carman, Jake T. Chaff, Anthony R. Heng, Sushma Jadalannagari, e.a. 'Performance Assessment and Economic Analysis of a Human Liver-Chip for Predictive Toxicology'. *Communications Medicine* 2, nr. 1 (6 december 2022): 154. https://doi.org/10.1038/s43856-022-00209-1.

Farrow, Nigel, Patricia Cmielewski, Juliette Delhove, Nathan Rout-Pitt, Lewis Vaughan, Tim Kuchel, Chris Christou, e.a. 'Towards Human Translation of Lentiviral Airway Gene Delivery for Cystic Fibrosis: A One-Month CFTR and Reporter Gene Study in Marmosets'. *Human Gene Therapy* 32, nr. 15-16 (augustus 2021): 806-16. https://doi.org/10.1089/hum.2020.267.

FDA. 'Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising From the COVID-19 Pandemic; Guidance for Industry; Availability'. FDA-2021-D-1311, 24 februari 2022. https://www.federalregister.gov/documents/2022/02/24/2022-03915/nonclinical-considerations-for-mitigating-nonhuman-primate-supply-constraints-arising-from-the.

Ferreira, Guilherme S., Francis M. Dijkstra, Désirée H. Veening-Griffioen, Wouter P. C. Boon, Huub Schellekens, Ellen H. M. Moors, Peter J. K. van Meer, Frederik E. Stuurman, en Joop M. A. van Gerven. 'Translatability of Preclinical to Early Clinical Tolerable and Pharmacologically Active Dose Ranges for Central Nervous System Active Drugs'. *Translational Psychiatry* 13, nr. 1 (1 maart 2023): 1-12. https://doi.org/10.1038/s41398-023-02353-1.

Ferreira, Guilherme S., Désirée H. Veening-Griffioen, Wouter P. C. Boon, Ellen H. M. Moors, Christine C. Gispen-de Wied, Huub Schellekens, en Peter J. K. van Meer. 'A Standardised Framework to Identify Optimal Animal Models for Efficacy Assessment in Drug Development'. *PLOS ONE* 14, nr. 6 (13 juni 2019): e0218014. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218014.

Freriks, A.A., B.M.J. Van der Meulen, H. Van den Belt, H. Ten Holt, en J. Verstappen. 'Noodzakelijk kwaad: Evaluatie van de Wet op dierproeven'. Wageningen, 2005.

Frey, Jessica, Jackson Cagle, Kara A. Johnson, Joshua K. Wong, Justin D. Hilliard, Christopher R. Butson, Michael S. Okun, en Coralie De Hemptinne. 'Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation: Hardware, Software, Imaging, Physiology and Novel Approaches'. *Frontiers in Neurology* 13 (9 maart 2022): 825178. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.825178.

Ganesh, Karuna, Chao Wu, Kevin P. O'Rourke, Bryan C. Szeglin, Youyun Zheng, Charles-Etienne Gabriel Sauvé, Mohammad Adileh, e.a. 'A Rectal Cancer Organoid Platform to Study Individual Responses to Chemoradiation'. *Nature Medicine* 25, nr. 10 (oktober 2019): 1607-14.

https://doi.org/10.1038/s41591-019-0584-2.
Gardner, John. 'A History of Deep Brain Stimulation: Technological Innovation and the Role of Clinical Assessment Tools'. *Social Studies of Science* 43, nr. 5 (oktober 2013): 707-28. https://doi.org/10.1177/0306312713483678.
Geneesmiddelenwet (2007). https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2024-01-01.
Genzel, Lisa, Roger Adan, Anton Berns, Jeroen J.J.P. Van Den Beucken, Arjan Blokland, Erik H.W.G.M. Boddeke, Willy M. Bogers, e.a. 'How the COVID-19 Pandemic Highlights the Necessity of Animal Research'. *Current Biology* 30, nr. 18 (september 2020): R1014-18. https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.030.
Gezondheidsraad. 'WBO-essentiële-begrippen-belicht'. Den Haag, 2017.
Ghosh, Prasanta K. 'Prospects of Emerging 3D Bioprinting Technologies: Major Technology Components, Technology Developers, and End Users—Part I'. *MGM Journal of Medical Sciences* 11, nr. 2 (april 2024): 331-39. https://doi.org/10.4103/mgmj.mgmj_96_24.
Giessen, JWB van der, AW van de Giessen, en MAH Braks. 'Emerging zoonoses: Early warning and surveillance in the Netherlands'. Bilthoven: RIVM, 2010. https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/330214002.pdf.
Grimm, Herwig, Nikola Biller-Andorno, Thorsten Buch, Maik Dahlhoff, Gail Davies, Christopher R. Cederroth, Otto Maissen, e.a. 'Advancing the 3Rs: Innovation, Implementation, Ethics and Society'. *Frontiers in Veterinary Science* 10 (15 juni 2023). https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1185706.
Grimm, Herwig, I Anna S Olsson, en Peter Sandøe. 'Harm–Benefit Analysis – What Is the Added Value? A Review of Alternative Strategies for Weighing Harms and Benefits as Part of the Assessment of Animal Research'. *Laboratory Animals* 53, nr. 1 (1 februari 2019): 17-27. https://doi.org/10.1177/0023677218783004.
Gruen, Lori, en Erika Fleury. 'Animal Welfare, Animal Rights, and a Sanctuary Ethos'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 627-41. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_26.
Harding, John D. 'Nonhuman Primates and Translational Research: Progress, Opportunities, and Challenges'. *ILAR Journal* 58, nr. 2 (1 december 2017): 141-50. https://doi.org/10.1093/ilar/ilx033.
Harrell, Andrew W., Kirsty Reid, John Vahle, Frederic Brouta, Mario Beilmann, Graeme Young, Kylie A. Beattie, Jean Pierre Valentin, Shajahan Shaid, en Peter Brinck. 'Endeavours Made by Trade Associations, Pharmaceutical Companies and Regulators in the Replacement, Reduction and Refinement of Animal Experimentation in Safety Testing of Pharmaceuticals'. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 152 (september 2024): 105683. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105683.
Hart, Bert A 't, S Anwar Jagessar, Yolanda S Kap, en Herbert PM Brok. 'Preclinical Models of Multiple Sclerosis in Nonhuman Primates'. *Expert Review of Clinical Immunology* 3, nr. 5 (september 2007): 749-61. https://doi.org/10.1586/1744666X.3.5.749.
Hartung, Thomas, Alexandra Maertens, en Thomas Luechtefeld. 'E-Validation – Unleashing AI for Validation'. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation* 41, nr. 4 (22 oktober 2024): 567-87. https://doi.org/10.14573/altex.2409211.
Hobson, William. 'Safety Assessment Studies in Nonhuman Primates'. *International Journal of Toxicology* 19, nr. 2 (1 maart 2000): 141-47. https://doi.org/10.1080/109158100224962.
Hoppe, Meagan, Ahmed Habib, Riya Desai, Lincoln Edwards, Chowdari Kodavali, Natalie Sandel Sherry Psy, en Pascal O. Zinn. 'Human Brain Organoid Code of Conduct'. *Frontiers in Molecular Medicine* 3 (23 maart 2023). https://doi.org/10.3389/fmmed.2023.1143298.
Huber, Hillary F., Susan L. Jenkins, Cun Li, en Peter W. Nathanielsz. 'Strength of Nonhuman Primate Studies of Developmental Programming: Review of Sample Sizes, Challenges, and Steps for Future Work'. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 11, nr. 3 (juni 2020): 297-306. https://doi.org/10.1017/S2040174419000539.
ICH. 'S11 Nonclinical safety testing in support of development of pediatric pharmaceuticals—Guidance for Industry'. Washington, D.C: FDA, 2021.

https://www.fda.gov/media/148478/download.
Ineichen, Benjamin V., Eva Furrer, Servan L. Grüninger, Wolfgang E. Zürrer, en Malcolm R. Macleod. 'Analysis of Animal-to-Human Translation Shows That Only 5% of Animal-Tested Therapeutic Interventions Obtain Regulatory Approval for Human Applications'. *PLOS Biology* 22, nr. 6 (13 juni 2024): e3002667. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002667.
Ingber, Donald E. 'Human Organs-on-Chips for Disease Modelling, Drug Development and Personalized Medicine'. *Nature Reviews. Genetics* 23, nr. 8 (augustus 2022): 467-91. https://doi.org/10.1038/s41576-022-00466-9.
IvD Utrecht. 'Humane eindpunten', z.d. https://ivd-utrecht.nl/nl/voor-dierproeven/humane-eindpunten.
Janssen, Peter, Tadashi Isa, Jose Lanciego, Kirk Leech, Nikos Logothetis, Mu-Ming Poo, en Anna S. Mitchell. 'Visualizing advances in the future of primate neuroscience research'. *Current Research in Neurobiology* 4 (1 januari 2023): 100064. https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100064.
Janssen, Robine, Laura Benito-Zarza, Pim Cleijpool, Marta G. Valverde, Silvia M Mihăilă, Shanna Bastiaan-Net, Johan Garssen, Linette E. M. Willemsen, en Rosalinde Masereeuw. 'Biofabrication Directions in Recapitulating the Immune System-on-a-Chip'. *Advanced Healthcare Materials*, 24 april 2024, 2304569. https://doi.org/10.1002/adhm.202304569.
Jebran, Ahmad-Fawad, Tim Seidler, Malte Tiburcy, Maria Daskalaki, Ingo Kutschka, Buntaro Fujita, Stephan Ensminger, e.a. 'Engineered Heart Muscle Allografts for Heart Repair in Primates and Humans'. *Nature*, 29 januari 2025, 1-9. https://doi.org/10.1038/s41586-024-08463-0.
Jeger-Madiot, Raphaël, Delphine Planas, Isabelle Staropoli, Hippolyte Debarnot, Jérôme Kervevan, Héloïse Mary, Camilla Collina, e.a. 'Modeling memory B cell responses in a lymphoid organ-chip to evaluate mRNA vaccine boosting'. *Journal of Experimental Medicine* 221, nr. 10 (6 september 2024): e20240289. https://doi.org/10.1084/jem.20240289.
Kang, Serah, Eugene C Chen, Helen Cifuentes, Julia Y Co, Gabrielle Cole, Jessica Graham, Rebecca Hsia, e.a. 'Complex in vitro models positioned for impact to drug testing in pharma: a review'. *Biofabrication* 16, nr. 4 (1 oktober 2024): 042006. https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad6933.
Kaur, Rimple Jeet, Surjit Singh, Preeti Sidhu, en Pramod Kumar Sharma. 'TGN-1412 and BIA-2474 Trials with Tragic End: Lessons Learnt To Make Clinical Trials Safer'. *Reviews on Recent Clinical Trials* 13, nr. 4 (2018): 252-56. https://doi.org/10.2174/1574887113666180521093529.
Kawasaki, Minae, Takashi Goyama, Yurika Tachibana, Itsuma Nagao, en Yoko M. Ambrosini. 'Farm and Companion Animal Organoid Models in Translational Research: A Powerful Tool to Bridge the Gap Between Mice and Humans'. *Frontiers in Medical Technology* 4 (12 mei 2022): 895379. https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.895379.
Kemnitz et al. (2008). *Animal Research in a Global Environment: Meeting the Challenges: Proceedings of the November 2008 International Workshop*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011. https://doi.org/10.17226/13175.
Kim, HanSol, Eun Jo Jang, Narendra V. Sankpal, Madhumita Patel, en Rajkumar Patel. 'Recent Development of Brain Organoids for Biomedical Application'. *Macromolecular Bioscience* 23, nr. 3 (maart 2023): 2200346. https://doi.org/10.1002/mabi.202200346.
KNAW. 'Excellent hersenonderzoek met minder dierproeven. Kansen en uitdagingen voor proefdiervrij onderzoek in de neurowetenschappen'. Amsterdam, 2019.
———. 'Gebruik van niet-humane primaten (NHP) als proefdier. Nut of Noodzaak?' Amsterdam, 2014.
Knight, Andrew. 'A Critique of the Bateson Review of Research Using Non-Human Primates', 2012.
Koopman, Gerrit, Tom Verhoeven, Petra Mooij, Roja F. Acar, Thibault Harmand, Laney Flanagan, Jaco Bakker, e.a. 'Imaging the Immune Sequelae of Infection with SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates by Using Two Nanobody PET-Tracers'. *Journal of Medical Virology* 96, nr. 10 (2024): e29956. https://doi.org/10.1002/jmv.29956.
Kramer, K., B. Bovenkerk, en K. ten Cate. 'Ontwikkelingen in de academische dierethiek en hun relevantie voor het denken over gebruik van dieren voor wetenschappelijk onderzoek'. Achtergronddocument. Den Haag: NCad, 2024. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjw8cSR

-eClAxV73QIHHYJ-DRkQFnoECBQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ncadierproevenbeleid.nl%2Fbinaries%2Fncadierproevenbeleid%2Fdocumenten%2Frapport%2F2024%2F9%2F13%2Fbijlage-3-ontwikkelingen-in-de-academische-dierethiek%2FBijlage%2B3_achtergronddocument_Ontwikkelingen%2Bin%2Bde%2Bacademische%2Bdierethiek.pdf&usg=AOvVaw2irMX9X8MlNqTV4PsKrON9&opi=89978449.

Kuhn, Thomas S. *The structure of scientific revolutions*. Chicago: University of Chicago Press, 1962.

Leenaars, Cathalijn H. C., Carien Kouwenaar, Frans R. Stafleu, André Bleich, Merel Ritskes-Hoitinga, Rob B. M. De Vries, en Franck L. B. Meijboom. 'Animal to Human Translation: A Systematic Scoping Review of Reported Concordance Rates'. *Journal of Translational Medicine* 17, nr. 1 (december 2019): 223. https://doi.org/10.1186/s12967-019-1976-2.

Leung, Chak Ming, Pim De Haan, Kacey Ronaldson-Bouchard, Ge-Ah Kim, Jihoon Ko, Hoon Suk Rho, Zhu Chen, e.a. 'A Guide to the Organ-on-a-Chip'. *Nature Reviews Methods Primers* 2, nr. 1 (12 mei 2022): 33. https://doi.org/10.1038/s43586-022-00118-6.

Liang, Weizheng, Junli He, Chenyu Mao, Chengwei Yu, Qingxue Meng, Jun Xue, Xueliang Wu, Shanliang Li, Yukai Wang, en Hongyang Yi. 'Gene Editing Monkeys: Retrospect and Outlook'. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 10 (2022): 913996. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.913996.

Lindl, Toni, Manfred Völkel, en Roman Kolar. 'Animal Experiments in Biomedical Research. An Evaluation of the Clinical Relevance of Approved Animal Experimental Projects: No Evident Implementation in Human Medicine within 10 Years [Article in German]'. *ALTEX - Alternatives to Animal Experimentation* 22, nr. 3 (1 augustus 2005): 143-51.

Lorach, Henri, Andrea Galvez, Valeria Spagnolo, Felix Martel, Serpil Karakas, Nadine Intering, Molywan Vat, e.a. 'Walking Naturally after Spinal Cord Injury Using a Brain–Spine Interface'. *Nature* 618, nr. 7963 (juni 2023): 126-33. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06094-5.

Low, Lucie A., Christine Mummery, Brian R. Berridge, Christopher P. Austin, en Danilo A. Tagle. 'Organs-on-Chips: Into the next Decade'. *Nature Reviews Drug Discovery* 20, nr. 5 (mei 2021): 345-61. https://doi.org/10.1038/s41573-020-0079-3.

Madden, Judith C., Steven J. Enoch, Alicia Paini, en Mark T.D. Cronin. 'A Review of *In Silico* Tools as Alternatives to Animal Testing: Principles, Resources and Applications'. *Alternatives to Laboratory Animals* 48, nr. 4 (juli 2020): 146-72. https://doi.org/10.1177/0261192920965977.

Maharjan, Sushila, Berivan Cecen, en Yu Shrike Zhang. '3D Immunocompetent Organ-on-a-Chip Models'. *Small Methods* 4, nr. 9 (september 2020): 2000235. https://doi.org/10.1002/smtd.202000235.

Manook, Miriam, Danae Olaso, Imran Anwar, Isabel DeLaura, Janghoon Yoon, Yeeun Bae, Andrew Barbas, e.a. 'Prolonged xenokidney graft survival in sensitized NHP recipients by expression of multiple human transgenes in a triple knockout pig'. *Science Translational Medicine* 16, nr. 751 (12 juni 2024): eadk6152. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk6152.

Meer, P. J. K. van, M. Kooijman, J. W. van der Laan, E. H. M. Moors, en H. Schellekens. 'The Value of Non-Human Primates in the Development of Monoclonal Antibodies'. *Nature Biotechnology* 31, nr. 10 (oktober 2013): 882-83. https://doi.org/10.1038/nbt.2709.

Meer, P. J. K. van, Marlous Kooijman, Christine C. Gispen-de Wied, Ellen H.M. Moors, en Huub Schellekens. 'The Ability of Animal Studies to Detect Serious Post Marketing Adverse Events Is Limited'. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 64, nr. 3 (december 2012): 345-49. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.09.002.

Mendez, Juan Carlos, Brook A. L. Perry, Rhyanne J. Heppenstall, Stuart Mason, en Anna S. Mitchell. 'Openness about Animal Research Increases Public Support'. *Nature Neuroscience* 25, nr. 4 (april 2022): 401-3. https://doi.org/10.1038/s41593-022-01039-z.

Menon, Ramkumar, Louis J. Muglia, en Lisa Hara Levin. 'Review on new approach methods to gain insight into the feto-maternal interface physiology'. *Frontiers in Medicine* 10 (30 november 2023): 1304002. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1304002.

Michiels van Verduijnen. *Eenige opmerkingen over dierenmishandeling naar aanleiding van de artikelen 254, 350 en 455 van het nieuwe wetboek van strafrecht*. P. Somerwil, 1881.

Mijnders, M., S. A. Fuchs, en E. E. S. Nieuwenhuis. 'Mogelijke toepassingen van organoïden in de

geneeskunde'. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 6011, 2021, nr. 165 (2022).
Minister van OCW. 'Dierproeven', 15 februari 2024. https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-32336-152.pdf.
———. Instellingsbesluit Commissie onderzoek niet-humane primaten, Staatscourant § (2023). https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2024-3370.html.
———. Voortgang onderzoek verdere verlaging proeven op niet-humane primaten (motie Wassenberg c.s.) (2023). https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwikh_r-5eqIAxUDwAIHHVphEtwQFnoECBQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.rijksoverheid.nl%2Fbinaries%2Frijksoverheid%2Fdocumenten%2Fkamerstukken%2F2023%2F07%2F06%2Fvoortgang-onderzoek-verdere-verlaging-proeven-op-niet-humane-primaten-motie-wassenberg-c-s%2Fvoortgang-onderzoek-verdere-verlaging-proeven-op-niet-humane-primaten-motie-wassenberg-c-s.pdf&usg=AOvVaw3l_rdCh2vFo0Q-FhQvCOBI&opi=89978449.
Minister van VWS. Wetsvoorstel zeggenschap lichaamsmateriaal, Pub. L. No. 35844, 2020-2021 3 (2021).
Miura, Yuki, Min-Yin Li, Omer Revah, Se-Jin Yoon, Genta Narazaki, en Sergiu P. Pașca. 'Engineering Brain Assembloids to Interrogate Human Neural Circuits'. *Nature Protocols* 17, nr. 1 (januari 2022): 15-35. https://doi.org/10.1038/s41596-021-00632-z.
Munn, Zachary, Micah D. J. Peters, Cindy Stern, Catalin Tufanaru, Alexa McArthur, en Edoardo Aromataris. 'Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach'. *BMC Medical Research Methodology* 18, nr. 1 (19 november 2018): 143. https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x.
Naald, Mira van der, Steven A J Chamuleau, Julia M L Menon, Wim De Leeuw, Judith De Haan, Dirk J Duncker, en Kimberley Elaine Wever. 'Preregistration of animal research protocols: development and 3-year overview of preclinicaltrials.eu'. *BMJ Open Science* 6, nr. 1 (16 maart 2022). https://doi.org/10.1136/bmjos-2021-100259.
Nahon, Dennis M., Renée Moerkens, Hande Aydogmus, Bas Lendemeijer, Adriana Martínez-Silgado, Jeroen M. Stein, Milica Dostanić, e.a. 'Standardizing Designed and Emergent Quantitative Features in Microphysiological Systems'. *Nature Biomedical Engineering* 8, nr. 8 (augustus 2024): 941-62. https://doi.org/10.1038/s41551-024-01236-0.
National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Nonhuman Primate Models in Biomedical Research: State of the Science and Future Needs*. Onder redactie van Kenneth S. Ramos, Autumn Downey, en Olivia C. Yost. Washington, D.C.: National Academies Press, 2023. https://doi.org/10.17226/26857.
National Primate Research Centers. 'A National Resource for the Scientific Research Community', z.d. https://www.nprcresearch.org/primate/index.php.
NC3R. 'NC3Rs Guidelines: Non-human primate accommodation, care and use'. London: NC3R, 2017.
———. 'The ARRIVE Guidelines 2.0: Updated Guidelines for Reporting Animal Research. Originally Published in PLOS Biology, July 2020.' London, 2020.
NCad. 'De beschikbaarheid en toegankelijkheid van menselijk weefsel voor biomedisch onderzoek en onderwijs'. Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, 2023.
———. 'De projectbeoordeling van fundamenteel wetenschappelijk proefdieronderzoek: is schaden-baten analyse het juiste model?' Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, 16 september 2024. https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2024/9/13/bijlage-4-schadenbaten-analyse-fundamenteel-wetenschappelijk-proefdieronderzoek.
———. 'Evaluatie van het NCad advies "Transitie naar proefdiervrij onderzoek"', 16 september 2024. https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2024/9/13/evaluatie-transitie-advies-1.0-transitie-naar-proefdiervrij-onderzoek.
———. 'Handreiking Synthesis of Evidence in proefdieronderzoek'. Den Haag: Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, 2019. https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/brochure/2019/3/26/handreiking-synthesis-of-evidence-in-proefdieronderzoek.

———. ‘Inschatten van Cumulatief Ongerief. Zienswijze van het NCad op verzoek van de Centrale Commissie Dierproeven.’, 2022.
———. ‘Nationaal Comité advies dierproevenbeleid’. Overheidswebsite, 2024. https://www.ncadierproevenbeleid.nl/.
———. ‘Streefbeeld voor proefdiervrije innovaties in de immunologie’. Den Haag: Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, 2024. https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/publicatie/24/3/13/streefbeeld-immunologie.
———. ‘Transitie naar proefdiervrij onderzoek over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie’. Den Haag: Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, 2016.
———. ‘Verslag digitale bijeenkomst CCD/NCad 28-09-2020’, 2020. https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/vergaderstuk/2021/6/1/verslag-ncad-ccd-overleg-28-09-2020.
———. ‘Zienswijze: Afwegingskader voor het Prioriteren van Dierproeven voor Vervanging - Publicatie - Nationaal Comité advies dierproevenbeleid’. Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, 25 juli 2023. https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/publicatie/23/7/25/zienswijze-afwegingskader-voor-het-prioriteren-van-dierproeven-voor-vervanging.
Nieuwland, Juliana M., Erik Nutma, Ingrid H. C. H. M. Philippens, Kinga P. Böszörményi, Edmond J. Remarque, Jaco Bakker, Lisette Meijer, e.a. ‘Longitudinal Positron Emission Tomography and Postmortem Analysis Reveals Widespread Neuroinflammation in SARS-CoV-2 Infected Rhesus Macaques’. *Journal of Neuroinflammation* 20, nr. 1 (29 juli 2023): 179. https://doi.org/10.1186/s12974-023-02857-z.
NIN. ‘Nederlands Herseninstituut - Master the mind’, 2024. https://herseninstituut.nl/.
———. ‘Onderzoek’, 21 december 2023. https://herseninstituut.nl/onderzoeksgroepen/roelfsema/onderzoek/.
———. ‘Roelfsema Group - Visual perception, blindness & plasticity’, 2024. https://nin.nl/research-groups/roelfsema/#publications.
Normile, Dennis. ‘China Bets Big on Brain Research with Massive Cash Infusion and Openness to Monkey Studies’. *Science*. Geraadpleegd 18 november 2024. https://www.science.org/content/article/china-bets-big-brain-research-massive-cash-infusion-and-openness-monkey-studies.
NVWA. ‘Dierproeven voor onderzoek’. Overheidswebsite, 2024. https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dierproeven-voor-onderzoek.
———. ‘Zo doende 2022: Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit’. Den Haag, 2024.
OECD. ‘Guidelines for the Testing of Chemicals’. OECD. Geraadpleegd 6 november 2024. https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/testing-of-chemicals/test-guidelines.html.
Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires. ‘Expériences sur animaux en 2022 en Suisse’, https://www.tv-statistik.ch/fr/statistique-simples/.
Oliver Milman. ‘Plan for US “mini-city” of 30,000 monkeys for medical research faces backlash’. *The Guardian*, 16 februari 2024. https://www.theguardian.com/us-news/2024/feb/16/georgia-monkey-animal-testing-facility.
Onesto, Massimo M., Ji-il Kim, en Sergiu P. Pasca. ‘Assembloid models of cell-cell interaction to study tissue and disease biology’. *Cell Stem Cell* 31, nr. 11 (7 november 2024): 1563-73. https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.09.017.
Passini, Elisa, Oliver J. Britton, Hua Rong Lu, Jutta Rohrbacher, An N. Hermans, David J. Gallacher, Robert J. H. Greig, Alfonso Bueno-Orovio, en Blanca Rodriguez. ‘Human In Silico Drug Trials Demonstrate Higher Accuracy than Animal Models in Predicting Clinical Pro-Arrhythmic Cardiotoxicity’. *Frontiers in Physiology* 8 (12 september 2017): 668. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00668.
PDPC. ‘Pandemic & Disaster Preparedness Center’. Convergence. Geraadpleegd 29 januari 2025. https://convergence.nl/nl/pandemic-disaster-preparedness-center/.

Philippens, Ingrid H. C. H. M., Kinga P. Böszörményi, Jacqueline A. M. Wubben, Zahra C. Fagrouch, Nikki van Driel, Amber Q. Mayenburg, Diana Lozovagia, e.a. 'Brain Inflammation and Intracellular α-Synuclein Aggregates in Macaques after SARS-CoV-2 Infection'. *Viruses* 14, nr. 4 (8 april 2022): 776. https://doi.org/10.3390/v14040776.

Phillips, Kimberley A., Karen L. Bales, John P. Capitanio, Alan Conley, Paul W. Czoty, Bert A. 'T Hart, William D. Hopkins, e.a. 'Why Primate Models Matter'. *American Journal of Primatology* 76, nr. 9 (september 2014): 801-27. https://doi.org/10.1002/ajp.22281.

Picollet-D'hahan, Nathalie, Agnieszka Zuchowska, Iris Lemeunier, en Séverine Le Gac. 'Multiorgan-on-a-Chip: A Systemic Approach To Model and Decipher Inter-Organ Communication'. *Trends in Biotechnology*, Special Issue: Microphysiological Systems, 39, nr. 8 (1 augustus 2021): 788-810. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.11.014.

Portugal-Cohen, Meital, Dror Cohen, Ron Kohen, en Miriam Oron. 'Exploitation of alternative skin models from academia to industry: proposed functional categories to answer needs and regulation demands'. *Frontiers in Physiology* 14 (2 juni 2023): 1215266. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1215266.

Prescott, Mark J. 'Using Primates in Captivity: Research, Conservation, and Education'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 57-78. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_3.

Prior, Helen, Paul Baldrick, David O. Clarke, Elisa Passini, Fiona Sewell, en Peter Van Meer. 'Exploring Greater Flexibility for Chronic Toxicity Study Designs to Support Human Safety Assessment While Balancing 3Rs Considerations'. *International Journal of Toxicology* 43, nr. 5 (oktober 2024): 456-63. https://doi.org/10.1177/10915818241255885.

Proefdiervrij. 'Helpathon: help mee proefdiervrije wetenschap te versnellen', z.d. https://proefdiervrij.nl/actueel/helpathon-utrecht-science-park.

Raad voor Dierenaangelegenheden. 'Staat van het Dier 2024'. Den Haag, 2024.

Rathenau Instituut. 'Ethische overwegingen rond dierproeven spelen meer dan ooit een rol'. Den Haag, 2023. https://www.rathenau.nl/nl/gezondheid/ethische-overwegingen-rond-dierproeven-spelen-meer-dan-ooit-een-rol.

———. 'Van Aap naar beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen.' Den Haag, 2017.

Ravindran, Resmi, Harsharonjit Kang, Cindy McReynolds, Gursharan Kaur Sanghar, W. L. William Chang, Santhamani Ramasamy, Afsal Kolloli, e.a. 'Dynamics of temporal immune responses in nonhuman primates and humans immunized with COVID-19 vaccines'. *PLOS ONE* 18, nr. 10 (19 oktober 2023): e0287377. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287377.

Regan, T. *The Case for Animal Rights*. Berkeley, CA: niversity of California Press, 1983.

Rekenkamer, Algemene. 'Uit de pandemie. Onderzoek naar de aankoop van vaccins tegen COVID-19'. Den Haag, 2024.

Rid, Annette, en Meta Roestenberg. 'Judging the Social Value of Controlled Human Infection Studies'. *Bioethics* 34, nr. 8 (2020): 749-63. https://doi.org/10.1111/bioe.12794.

Rider, Patrick, Željka Perić Kačarević, Said Alkildani, Sujith Retnasingh, en Mike Barbeck. 'Bioprinting of Tissue Engineering Scaffolds'. *Journal of Tissue Engineering* 9 (januari 2018): 204173141880209. https://doi.org/10.1177/2041731418802090.

Rilling, James K. 'Human and Nonhuman Primate Brains: Are They Allometrically Scaled Versions of the Same Design?' *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews* 15, nr. 2 (maart 2006): 65-77. https://doi.org/10.1002/evan.20095.

Ritskes-Hoitinga, Merel. 'Medical Regulators: Look beyond Animal Tests'. *Nature* 604, nr. 7907 (27 april 2022): 599-599. https://doi.org/10.1038/d41586-022-01110-6.

Ritskes-Hoitinga, Merel, Yari Barella, en Tineke Kleinhout-Vliek. 'The Promises of Speeding Up: Changes in Requirements for Animal Studies and Alternatives during COVID-19 Vaccine Approval–A Case Study'. *Animals* 12, nr. 13 (5 juli 2022): 1735. https://doi.org/10.3390/ani12131735.

Ritskes-Hoitinga, Merel, Marlies Leenaars, Marc Avey, Maroeska Rovers, en Rob Scholten. 'Systematic Reviews of Preclinical Animal Studies Can Make Significant Contributions to Health Care and More Transparent Translational Medicine'. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews, nr. 3 (2014). https://doi.org/10.1002/14651858.ED000078.
RIVM. 'Infectieziektenbestrijding', 3 juli 2024. www.rivm.nl/infectieziektebestrijding.
———. 'Landscape New Approach Methodologies (NAMs) Safety Assessment Chemical Substances'. Bilthoven, 2022.
———. 'Landscape New Approach Methodologies (NAMs) safety assessment pharmaceutical products'. Bilthoven, 2022. https://www.rivm.nl/en/documenten/landscape-new-approach-methodologies-nams-safety-assessment-pharmaceutical-products.
———. 'Towards the Future of Toxicity Testing. Landscape New Approach Methodologies (NAMs) Safety Assessment Pharmaceutical Products'. Bilthoven, 2024.
Robinson, Lauren M., en Alexander Weiss, red. *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3.
———. 'Primate Personality and Welfare'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 395-411. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_17.
Rockx, Barry, Thijs Kuiken, Sander Herfst, Theo Bestebroer, Mart M. Lamers, Bas B. Oude Munnink, Dennis de Meulder, e.a. 'Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model'. *Science* 368, nr. 6494 (29 mei 2020): 1012-15. https://doi.org/10.1126/science.abb7314.
Roelfsema, Pieter R., en Stefan Treue. 'Basic Neuroscience Research with Nonhuman Primates: A Small but Indispensable Component of Biomedical Research'. *Neuron* 82, nr. 6 (18 juni 2014): 1200-1204. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.003.
Ronaldson-Bouchard, Kacey, Diogo Teles, Keith Yeager, Daniel Naveed Tavakol, Yimu Zhao, Alan Chramiec, Somnath Tagore, e.a. 'A Multi-Organ Chip with Matured Tissue Niches Linked by Vascular Flow'. *Nature Biomedical Engineering* 6, nr. 4 (april 2022): 351-71. https://doi.org/10.1038/s41551-022-00882-6.
Roozen, Geert V. T., Roos van Schuijlenburg, Annefleur D. O. Hensen, Jan Pieter R. Koopman, Olivia A. C. Lamers, Fiona J. A. Geurten, Jeroen C. Sijtsma, e.a. 'Single Immunization with Genetically Attenuated PfΔmei2 (GA2) Parasites by Mosquito Bite in Controlled Human Malaria Infection: A Placebo-Controlled Randomized Trial'. *Nature Medicine* 31, nr. 1 (januari 2025): 218-22. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03347-2.
Rots, Nynke en Els, Cécile van. 'Vaccinontwikkeling tijdens een pandemie: snel en toch zorgvuldig | RIVM'. *RIVM Infectieziekten Bulletin*, 14 december 2023. https://www.rivm.nl/weblog/ib-vaccinontwikkeling-tijdens-pandemie-snel-en-toch-zorgvuldig.
Russell, William Moy Stratton, en Rex Leonard Burch. *The principles of humane experimental technique*. Vol. 238. Methuen London, 1959.
Sasserath, Trevor, John W. Rumsey, Christopher W. McAleer, Lee Richard Bridges, Christopher J. Long, Daniel Elbrecht, Franz Schuler, e.a. 'Differential Monocyte Actuation in a Three-Organ Functional Innate Immune System-on-a-Chip'. *Advanced Science* 7, nr. 13 (juli 2020): 2000323. https://doi.org/10.1002/advs.202000323.
Sato, Kenya, en Erika Sasaki. 'Genetic Engineering in Nonhuman Primates for Human Disease Modeling'. *Journal of Human Genetics* 63, nr. 2 (februari 2018): 125-31. https://doi.org/10.1038/s10038-017-0351-5.
Sauerwein, Robert W., Meta Roestenberg, en Vasee S. Moorthy. 'Experimental Human Challenge Infections Can Accelerate Clinical Malaria Vaccine Development'. *Nature Reviews Immunology* 11, nr. 1 (januari 2011): 57-64. https://doi.org/10.1038/nri2902.
Scanga, Charles A., en JoAnne L. Flynn. 'Modeling Tuberculosis in Nonhuman Primates'. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 4, nr. 12 (12 januari 2014): a018564. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018564.
SCHEER, Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks. *Final Opinion on the Need for Non-Human Primates in Biomedical Research, Production and Testing of Products and Devices (Update 2017).* Brussels: EU Publications Office, 2017. https://data.europa.eu/doi/10.2875/337906.

Schmeisser, Sebastian, Andrea Miccoli, Martin Von Bergen, Elisabet Berggren, Albert Braeuning, Wibke Busch, Christian Desaintes, e.a. 'New Approach Methodologies in Human Regulatory Toxicology – Not If, but How and When!' *Environment International* 178 (augustus 2023): 108082. https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108082.

Seyhan, Attila A. 'Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide – identification of problems and overcoming obstacles'. *Translational Medicine Communications* 4, nr. 1 (18 november 2019): 18. https://doi.org/10.1186/s41231-019-0050-7.

Shah, Seema K., Franklin G. Miller, Thomas C. Darton, Devan Duenas, Claudia Emerson, Holly Fernandez Lynch, Euzebiusz Jamrozik, e.a. 'Ethics of Controlled Human Infection to Address COVID-19'. *Science* 368, nr. 6493 (22 mei 2020): 832-34. https://doi.org/10.1126/science.abc1076.

Shoji, Jun-ya, Richard P. Davis, Christine L. Mummery, en Stefan Krauss. 'Global Meta-Analysis of Organoid and Organ-on-Chip Research'. *Advanced Healthcare Materials*, 7 augustus 2023, 2301067. https://doi.org/10.1002/adhm.202301067.

Sievers, Sören, Susanne Wieschowski, en Daniel Strech. 'Investigator Brochures for Phase I/II Trials Lack Information on the Robustness of Preclinical Safety Studies'. *British Journal of Clinical Pharmacology* 87, nr. 7 (juli 2021): 2723-31. https://doi.org/10.1111/bcp.14615.

Singer, Peter. *Animal Liberation*. New York: Avon Book, 1975.

Smidt, H.J. *Geschiedenis van het wetboek van strafrecht : volledige verzameling van regeeringsontwerpen, gewisselde stukken, gevoerde beraadslagingen, enz.* Haarlem: Tjeenk Willink, 1881.

Solforosi, Laura, Harmjan Kuipers, Mandy Jongeneelen, Sietske K. Rosendahl Huber, Joan E.M. Van Der Lubbe, Liesbeth Dekking, Dominika N. Czapska-Casey, e.a. 'Immunogenicity and Efficacy of One and Two Doses of Ad26.COV2.S COVID Vaccine in Adult and Aged NHP'. *Journal of Experimental Medicine* 218, nr. 7 (5 juli 2021): e20202756. https://doi.org/10.1084/jem.20202756.

Staatssecretaris van Sociale Zaken en Volksgezondheid. 'Memorie van toelichting - Wijziging van de Wet op de dierproeven', z.d.

Stokx, Jocelijn. 'Defining Unmet Medical Need'. Gepresenteerd bij EMA Payers Community Meeting, Amsterdam, 2019.

Swiss Non-Human Primates Competence Center for Research. 'Research at the University of Zürich', z.d. https://www.unifr.ch/spccr/en/research/projects/unizh.html.

't Hart, Bert A., Jon D. Laman, en Yolanda S. Kap. 'An Unexpected Symbiosis of Animal Welfare and Clinical Relevance in a Refined Nonhuman Primate Model of Human Autoimmune Disease'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 605-26. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_25.

Tameris, Michele D, Mark Hatherill, Bernard S Landry, Thomas J Scriba, Margaret Ann Snowden, Stephen Lockhart, Jacqueline E Shea, e.a. 'Safety and Efficacy of MVA85A, a New Tuberculosis Vaccine, in Infants Previously Vaccinated with BCG: A Randomised, Placebo-Controlled Phase 2b Trial'. *The Lancet* 381, nr. 9871 (maart 2013): 1021-28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60177-4.

Tanner, Rachel, Andrew D. White, Charelle Boot, Claudia C. Sombroek, Matthew K. O'Shea, Daniel Wright, Emily Hoogkamer, e.a. 'A Non-Human Primate in Vitro Functional Assay for the Early Evaluation of TB Vaccine Candidates'. *Npj Vaccines* 6, nr. 1 (4 januari 2021): 3. https://doi.org/10.1038/s41541-020-00263-7.

TPI. 'Voortgangsrapportage 2022 programma Transitie Proefdiervrije Innovatie', 30 januari 2023. https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2023/01/30/bijlage-1-voortgangsrapportage-2022-programma-transitie-proefdiervrije-innomatie.

Treue, Stefan, en Roger Lemon. 'The Indispensable Contribution of Nonhuman Primates to Biomedical Research'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson en Alexander Weiss, 589-603. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_24.

Turner, Patricia V. 'The History of Chimpanzees in Biomedical Research'. In *Nonhuman Primate Welfare: From History, Science, and Ethics to Practice*, onder redactie van Lauren M. Robinson

en Alexander Weiss, 31-55. Cham: Springer International Publishing, 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82708-3_2.
Tweede Kamer. Motie van het lid Wassenberg c.s. over een onderzoek naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten verder te verlagen (2022). https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/moties/detail?id=2022Z23169&did=2022D49960.
UK Home Office. 'Statistics of scientific procedures on living animals, Great Britain: 2022', 9 november 2023. https://www.gov.uk/government/statistics/statistics-of-scientific-procedures-on-living-animals-great-britain-2022/statistics-of-scientific-procedures-on-living-animals-great-britain-2022.
UNESCO. 'UNESCO Recommendation on Open Science'. UNESCO, 2021. https://doi.org/10.54677/MNMH8546.
Universiteit Utrecht. 'Nationaal Groeifonds investeert 124,5 miljoen euro in transitie naar proefdiervrije innovatie', 15 maart 2024. https://www.uu.nl/nieuws/nationaal-groeifonds-investeert-1245-miljoen-euro-in-transitie-naar-proefdiervrije-innovatie#:~:text=Nationaal%20Groeifonds%20investeert%20124%2C5%20miljoen%20euro%20in%20transitie%20naar%20proefdiervrije%20innovatie,-15%20maart%202024&text=Het%20Nationaal%20Groeifonds%20investeert%20124,miljoen%20euro%20onder%20voorwaarden%20toegekend.
Vasconez Martinez, Mateo Gabriel, Martin Frauenlob, en Mario Rothbauer. 'An Update on Microfluidic Multi-Organ-on-a-Chip Systems for Reproducing Drug Pharmacokinetics: The Current State-of-the-Art'. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 20, nr. 6 (juni 2024): 459-71. https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2362183.
Veen, Anne Christine van. 'Of Mice, Monkeys, and Better Science: Nonhuman Animal Experimentation and Its Alternatives in the Netherlands (1950-2020)'. Utrecht University, 2021. https://doi.org/10.33540/726.
Veening-Griffioen, Désirée H., Guilherme S. Ferreira, Wouter P. C. Boon, Christine C. Gispen-de Wied, Huub Schellekens, Ellen H. M. Moors, en Peter J. K. Van Meer. 'Tradition, Not Science, Is the Basis of Animal Model Selection in Translational and Applied Research'. *ALTEX* 38, nr. 1 (2021): 49-62. https://doi.org/10.14573/altex.2003301.
Verreck, Frank A. W., Richard A. W. Vervenne, Ivanela Kondova, Klaas W. Van Kralingen, Edmond J. Remarque, Gerco Braskamp, Nicole M. Van Der Werff, e.a. 'MVA.85A Boosting of BCG and an Attenuated, phoP Deficient M. Tuberculosis Vaccine Both Show Protective Efficacy Against Tuberculosis in Rhesus Macaques'. Onder redactie van Niyaz Ahmed. *PLoS ONE* 4, nr. 4 (15 april 2009): e5264. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005264.
Vierboom, Michel P. M., Elia Breedveld, Merei Keehnen, Rianne Klomp, en Jaco Bakker. 'Pain Relief in Nonhuman Primate Models of Arthritis'. In *Inflammation*, onder redactie van Björn E. Clausen en Jon D. Laman, 1559:411-17. New York, NY: Springer New York, 2017. http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6786-5_28.
Vreman, Rick A., Inkatuuli Heikkinen, Ad Schuurman, Claudine Sapede, Jordi Llinares Garcia, Niklas Hedberg, Dimitrios Athanasiou, Jens Grueger, Hubert G. M. Leufkens, en Wim G. Goettsch. 'Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions'. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 22, nr. 11 (november 2019): 1275-82. https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.07.007.
Wang, Shusen, Yuanyuan Du, Boya Zhang, Gaofan Meng, Zewen Liu, Soon Yi Liew, Rui Liang, e.a. 'Transplantation of Chemically Induced Pluripotent Stem-Cell-Derived Islets under Abdominal Anterior Rectus Sheath in a Type 1 Diabetes Patient'. *Cell* 187, nr. 22 (31 oktober 2024): 6152-6164.e18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.09.004.
Wet Dieren, Nederlandse Staatscourant § (2013). https://wetten.overheid.nl/BWBR0030250/2024-01-01.
Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (1998). https://wetten.overheid.nl/BWBR0009408/2020-01-01.
Wet op de Dierproeven (Wod) (2014).
Wetboek van Strafrecht, art. 254 (1886).

Wieschowski, Susanne, William Wei Lim Chin, Carole Federico, Sören Sievers, Jonathan Kimmelman, en Daniel Strech. 'Preclinical Efficacy Studies in Investigator Brochures: Do They Enable Risk–Benefit Assessment?' *PLOS Biology* 16, nr. 4 (5 april 2018): e2004879. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004879.

Wolf, Jayanthi, Samantha Bruno, Michael Eichberg, Risat Jannat, Sharon Rudo, Susan VanRheenen, en Beth-Ann Coller. 'Applying Lessons from the Ebola Vaccine Experience for SARS-CoV-2 and Other Epidemic Pathogens'. *Npj Vaccines* 5, nr. 1 (15 juni 2020): 1-5. https://doi.org/10.1038/s41541-020-0204-7.

Wu, Jiashuo, Ji Li, Yalan He, Junling Huang, Xilong Zhao, Bingyue Pan, Yahui Wang, Liang Cheng, en Junwei Han. 'DrugSim2DR: Systematic Prediction of Drug Functional Similarities in the Context of Specific Disease for Drug Repurposing'. *GigaScience* 12 (28 december 2022): giad104. https://doi.org/10.1093/gigascience/giad104.

ZonMw. 'Kennisagenda Transitie naar Proefdiervrije Innovaties'. Den Haag, 2023.

———. 'Meer kennis met minder dieren: stuwende kracht in de transitie naar proefdiervrije innovaties', januari 2024. https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/2024-04/MKMD-Programmatekst-2024-2028-vs9-Final-cover.pdf.

Bijlage 1. Analyse van internationale wetenschappelijke literatuur

Op verzoek van de commissie heeft Dr. James Gallant, senior onderzoeker aan het Leids Universitair Medisch Centrum, een bibliografische analyse uitgevoerd van internationale publicaties die over NHP-experimenten rapporteren.

Het doel van deze studie was een verkennende, kwantitatieve analyse te maken van de internationale context van het Nederlandse NHP-onderzoek. Binnen de beperkte middelen en de geringe tijdsduur was een exploratief onderzoek mogelijk—de onvermijdelijke beperkingen worden hieronder besproken. De commissie acht de resultaten, hier gepresenteerd als bijlage bij het rapport, toch waardevol: zij bieden een aanvulling op het kwalitatieve beeld dat de commissie op basis van haar eigen literatuurstudie en de expertinterviews heeft gevormd, en zij geven een beeld van de internationale context van het Nederlandse NHP-onderzoek dat zonder deze bibliografische analyse niet mogelijk was geweest.

De beperkingen zijn deels van praktische en deels van principiële aard. Zonder de praktische beperkingen in tijd en middelen was het mogelijk geweest om meer en duurdere literatuur-databases te gebruiken en meer verschillende zoektermen te hanteren. Een eerste principiële beperking is dat met een analyse van wetenschappelijke publicaties zoals deze, alleen het NHP-onderzoek in kaart wordt gebracht dat is gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften—dit betekent dat veelal *niet* het onderzoek is meegenomen dat door de farmaceutische industrie wordt gedaan en vaak alleen wordt gerapporteerd als onderdeel van registratiedossiers of in de voorbereiding op klinische studies; daardoor zijn deze niet beschikbaar in een literatuuronderzoek op basis van PubMed. Hierdoor geeft deze bibliografische analyse wel een indruk van het internationale wetenschappelijke onderzoek, maar niet van alle NHP-onderzoek. De tweede principiële beperking is dat de bibliografische analyse alleen een kwantitatief beeld geeft en geen inhoudelijk oordeel over de publicaties. Dat een publicatie in PubMed is opgenomen, betekent wel een zekere kwaliteitsgarantie maar zegt niets over de wetenschappelijke en maatschappelijke impact van de publicatie. Dit betekent dat deze bibliografische analyse wel een indruk geeft van de internationale wetenschappelijke inspanningen in het NHP-onderzoek, maar niet van de wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie en invloed ervan op geneesmiddelontwikkeling of publieke gezondheid. De derde principiële beperking geldt voor alle kwantitatieve wetenschapsonderzoek: getallen zeggen niet alles—'negatieve' resultaten worden soms in het geheel niet gepubliceerd en er zijn verschillen in publicatiegedrag tussen wetenschappelijke (sub-) disciplines waardoor niet alle publicaties op dezelfde manier hun resultaten zullen presenteren.

PubMed is een van de grootste internationale databases van medische wetenschappelijke publicaties en de onderzoeker had relatief goede toegang tot PubMed. Daarom is PubMed gebruikt als basis voor de bibliografische analyse. Met de zoekterm 'non-human primate*' werden 14 000 artikelen geïdentificeerd. Hiervan zijn vervolgens bepaalde soorten publicaties van de analyse uitgesloten: literatuurbesprekingen, redactionele commentaren, systematic reviews, meta-analyses,

errata, en commentaren. Deze zijn buiten de analyse gehouden omdat we alleen publicaties over NHP-experimenten wilden hebben en geen publicaties over publicaties.[252]

Vervolgens is dit bestand van artikelen op allerlei manieren opgeschoond—voor de details, zie Gallants studie hierna. Dit leverde 4224 volledige artikelen en 763 samenvattingen op. Aan dit bestand zijn vervolgens met behulp van kunstmatige intelligentie de vragen van de commissie gesteld. Deze vragen en het bestand met publicaties zijn toegankelijk op de interactieve website https://provision.shinyapps.io/nhp_tabel . Bezoekers van de website kunnen de onderzoeksresultaten zelf preciseren door bijvoorbeeld een bepaalde periode of bepaalde landen te kiezen.

[252] Natuurlijk hebben met name systematic reviews in het onderzoek van de commissie wel een belangrijke rol gespeeld—zie de literatuurlijst van het rapport.

Bibliografische analyse van de literatuur door Dr. James Gallant, LUMC

Verzameling van data

Om de vragen van de commissie te beantwoorden hebben we PubMed gebruikt met de zoekterm **non-human primate***.[253] Deze zoekterm zal alle publicaties vinden die de woorden "non-human primate" of "non-human primates" gebruiken. In totaal waren er ongeveer 14.000 artikelen beschikbaar.

Van de 14.000 zullen een aantal wetenschappelijke artikelen niet van toepassing zijn op onze vraag, zoals editorials en reviews. Daarom hebben we de volgende typen publicaties weggelaten uit onze analyse:

1. review
2. editorial
3. Systematic Review
4. Meta-Analysis
5. Published Erratum
6. comment
7. Retracted Publication

Door te kijken naar academische publicaties is er een ingebouwde bias ten gunste van academische doeleinden van NHP-onderzoek. Niet-academische gebruikers van NHP's, zoals de farmaceutische industrie, zijn minder geneigd om hun werk te publiceren. Die informatie missen we dus in deze analyse.

AI prompts

De vragen aan het AI-programma moeten heel precies zijn en wij doen dit via stellingen of zogenaamde prompts. Hieronder vermelden we alle elementen waarmee de publicaties in de database beschreven worden—hun definitie, of ze met AI gegenereerd zijn en hun prompt.

Kolom	Kolomdefinitie	KI	Prompt
ID	Pubmed ID	Nee	N.v.t.
source	Is the source a PDF or an abstract.	Nee	N.v.t.
primate_institute	Known primate institute	Nee	N.v.t.
primate_institute_nl	Is the known primate institute based in the Netherlands	Nee	N.v.t.

[253] De 'wij'-vorm wordt gebruikt om te benadrukken dat belangrijke keuzes in opzet en uitvoering van dit onderzoek zijn gemaakt in samenspraak met de commissie.

Kolom	Kolomdefinitie	KI	Prompt
primary_author	Last author of the manuscript	Nee	N.v.t.
primary_author_country	Country where the primary author is located.	Nee	N.v.t.
funder_agency	Funder of the research.	Nee	N.v.t.
funder_country	Country that funded the research	Nee	N.v.t.
Research_disease	Was the research conducted on a disease?	Ja	If the research was conducted on a disease, if sowhich disease was it? if not return unknown. Examples include COVID, tuberculosis, cardiomyopathy and so forth.
Research_major_focus	The major topic of the research, these topics are either applied, fundamental, toxicological, fundamental, behavioural or clinical.	Ja	Classify the research done on the primates as either applied, fundamental, toxicological or behavioural. Examples of applied research are clinical research such as surgical or transplant based studies. Fundamental would include all laboratory based research and toxocological would include pre-clinical studies that test the toxicity of compounds using the primates. Behavioural studies include all social and cognitive based studies. Return unknown if the answer is not known
Research_minor_focus	which specific field of research was done?	Ja	What type of research required the use of the non-human primates? Examples include vaccine, infectious disease, xenotransplantation, social, neurological, metabolic, cardiovascular, reproductive, immunological, diagnosis, drug safety etcetera. This is not an exhaustive list. Refer to the result of research_major_focus to help decide what the type of research is conducted in this text.
research_specific _focus	What was the specific topic of the research?	Ja	What disease or social behaviour was specifically studied using the primates. Return only the name of the

Kolom	Kolomdefinitie	KI	Prompt
			disease or behavioural/social trait. An example would be COVID-19 for a research_minor_focus of vaccine or infectious disease or parkinsons for a research_minor_focus of neurological. These are just examples, not an exhaustive list.
country	Country where the research occured	Ja	In which country was the primate research done? Provide only the country where the primate research institute is located. If it is unknown return unknown
ethics_institute	Which institute provide ethical clearance for the study?	Ja	Which institute or university provided the ethical clearance for this study? If it is not known return unknown
ethics_institute_country	Which country gave ethical clearance for the study?	Ja	Which country provided ethical clearance for this study, in other words, where was the institute or university that provided the ethical clearance located? If it is not known return unknown
ethics_protocol	Which guidelines were used or followed to obtain ethical clearance for the study?	Ja	What was the guideline used to approve the ethical use of the primates? Examples of such guidelines are: AAALAC, IACUC, Directive 2010/63/EU, he Animal Welfare Act (AWA), CCAC guidelines, NC3Rs guidelines, IPS Guidelines, WHO guidelines and so forth. If it is unknown return unknown.
highlight	What was the primary or most important finding in the study?	Ja	Provide a concise summary of the authors findings that is easily understandable for a laymen
is_review	Is it a review? Not all reviews are registered as reviews in the article meta data.	Ja	Is this study a literature review? Return TRUE or FALSE
prc	Primate centre where the research is conducted.	Ja	Provide the name of the institute where primate research was done if applicable. This might be in the method section of the text and might be prefaced with text along the lines

Kolom	Kolomdefinitie	KI	Prompt
			of primates were housed ..., monkeys were housed ... If it is not known, return unknown
prim_outcome	What was the primary outcome of the study, did they achieve what they would like to achieve with the primate research.	Ja	What was the primary outcome of the study?
primate_alt	Was another animal suggested as an alternative to primate research?	Ja	Do the authors propose an alternative animals or models to non-human primate research, if so which alternatives? Give short answers like mouse, rabbit, cell line et cetera. If it is not known or not proposed return unknown
primate_comfort	Did the authors state or actively follow guidelines to reduce the discomfort for the animals during the study.	Ja	Do the authors state how the primates were housed and were they housed comfortably? If so return the methods used to ensure primate comfort? The answer must be specific to the primates only.
primate_harm	Were the primates harmed in any way during the study	Ja	Were the primates harmed in this study, if they were harmed in any way, how were they harmed? Primates are considered harmed if they were saccrificed for the study, infected, probed, performed surgery on, recieved transplants, injected, harvesting of tissue, killed and so forth. Provide one word answers such as surgery, saccrificed, emotional, infected, implant, transplant and so forth. If they werent harmed return no
primate_harm_grade	How badly were the primates harmed, not at all, light harm, medium harm or severe harm.	Ja	Provide a grade of harm, light harm, medium harm and severe harm. Examples of light harm would be non-invasive procedures or procedures that induce minimal discomfourt like injections or mild shocks and so forth. Medium harm includes harm that has longer term affects such as surgical or infections and so forth. Severe harm

Kolom	Kolomdefinitie	KI	Prompt
			includes severe maiming or procedures that result in the death or saccrifice of the primate. If there was no harm done return no harm.
primate_n	Number of primates used as reported by the authors	Ja	How many primates were used in this study, return a numeric value? If it is not known return unknown.
primate_used	Did the authors use primates in this study?	Ja	Were primates directly used in this study? To determine wheteher or not they were used refer to the methods section of the input text. If there is a section describing animal husbandry specifically associated with monkeys or primates then primates were used. If primates were used return yes otherwise return no.
reason_for_primate_use	Why did the authors choose to use primates?	Ja	Why were primates used in this study? What was the reason for their inclusion and could an alternative be used? Be concise and provide a one sentence answer.
species_common	The common name of the primates.	Ja	What is the common name of the species used in this research? If it is unknown return unknown.
species_scientific	The scientific name of the primates.	Ja	What was the genus and species of the primate that was used in this research? If it is unknown return unknown

We hebben het GPT-4 turbo model van openAI gebruikt om de pdf's en abstracts te beoordelen en de bovenstaande vragen te beantwoorden. Het GPT-4 turbo model verricht deze taak met een precisie van 86%, hetgeen volgens het openAI benchmark beter is dan vergelijkbare software.

Corpus van te analyseren publicaties

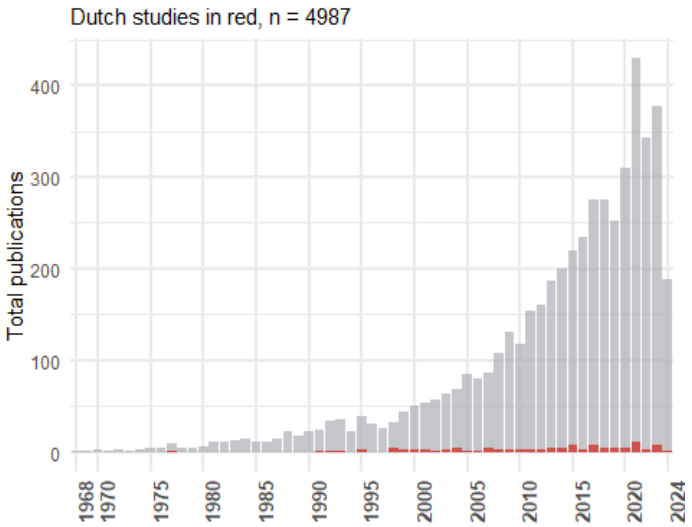
In totaal hebben wij **11.401** manuscripten overgehouden die onderzoek beschreven, waarvan **8.454** artikelen die geen review waren en origineel NHP-onderzoek rapporteerden. Uit deze groep zijn de artikelen verwijderd die geen dierproef waren evenals de studies met mensapen. Zo gebruiken we uiteindelijk **4.224** artikelen en **763** abstracts.

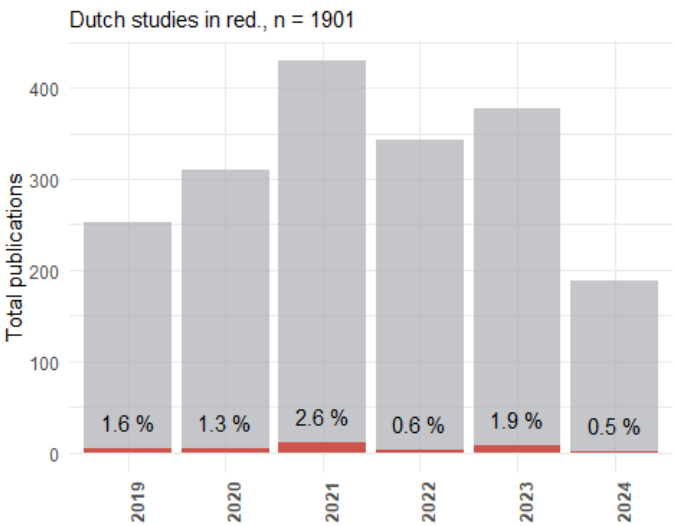
Aantal artikelen over NHP-onderzoek per jaar

Artikelen die gebruik maken van NHP's geven een indicatie van de huidige trends in NHP-onderzoek, wereldwijd en in Nederland. Voor de beschrijving van deze trends in onderstaande grafieken gebruiken we zowel de abstracts als de pdf's.

Hier kijken we naar de rol van alle landen in NHP-onderzoek, met extra aandacht voor Nederland. We beginnen met het verzamelen van de data die we nodig hebben voor de visualisatie. We hebben twee datasets beschikbaar om de trends in NHP-onderzoek per jaar te beoordelen: de ene bevat alle NHP-onderzoeken die per jaar zijn uitgevoerd, en de andere bevat het aantal studies dat jaarlijks in Nederland is uitgevoerd en het percentage daarvan ten opzichte van alle studies die in elk gegeven jaar zijn verricht. De studies die wel door Nederlanders zijn uitgevoerd maar niet in Nederland, tellen niet mee. We zien dat NHP-onderzoek wereldwijd een toenemende trend volgt. Nederland speelt een noemenswaardige rol, waarbij de hoogste jaarlijkse bijdrage 2,6% van alle NHP-onderzoek was in 2021.

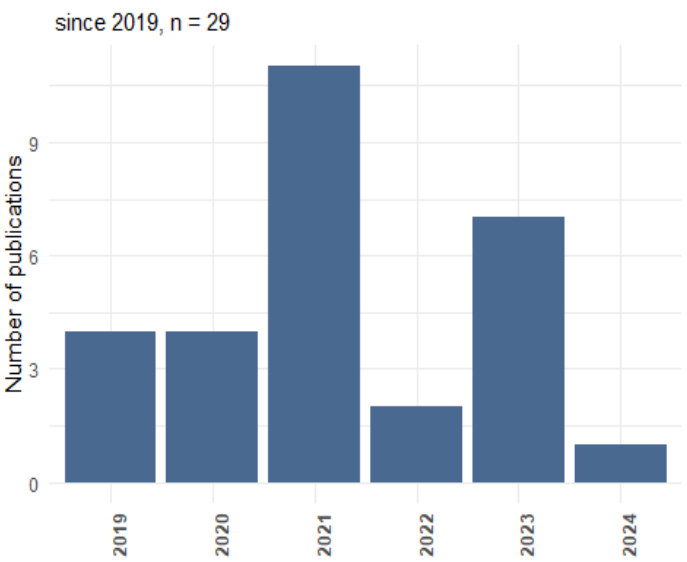
Filters: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown"

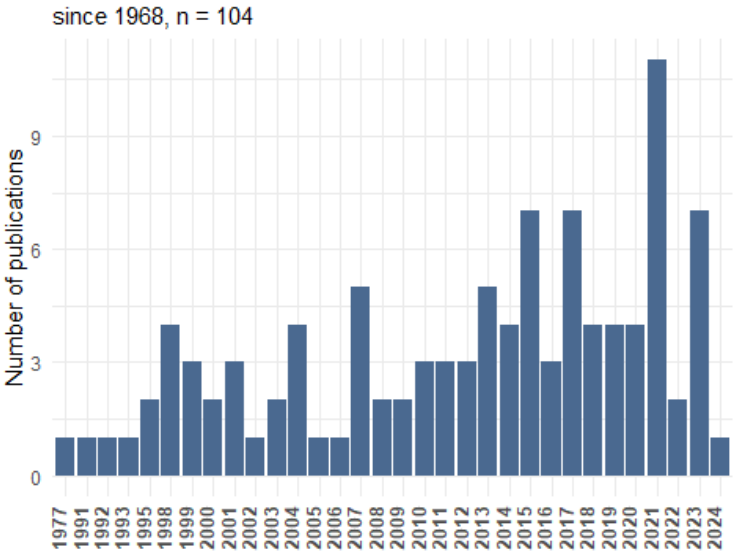




Er is een totaal van 104 gepubliceerde studies gedaan in Nederland waarvan 29 gepubliceerd zijn vanaf 2019. Dit is, zoals al eerder aangegeven, een onderschatting van het totale aantal Nederlandse NHP-studies omdat niet alle studies worden gepubliceerd, wij alleen publicaties uit PubMed gebruiken en onze zoektermen beperkt zijn. Dit geldt voor alle landen. Wij zien een toename van gepubliceerde Nederlandse NHP-studies die samenvalt met de oprichting van het BPRC. De laatste 5 jaar waren redelijk stabiel, behalve een piek die hoogstwaarschijnlijk door SARS-CoV-2 is veroorzaakt.

Filters: primate_used == “yes” & is_review == “FALSE” & primate_harm_grade != “no harm” & primate_harm_grade != “unknown”

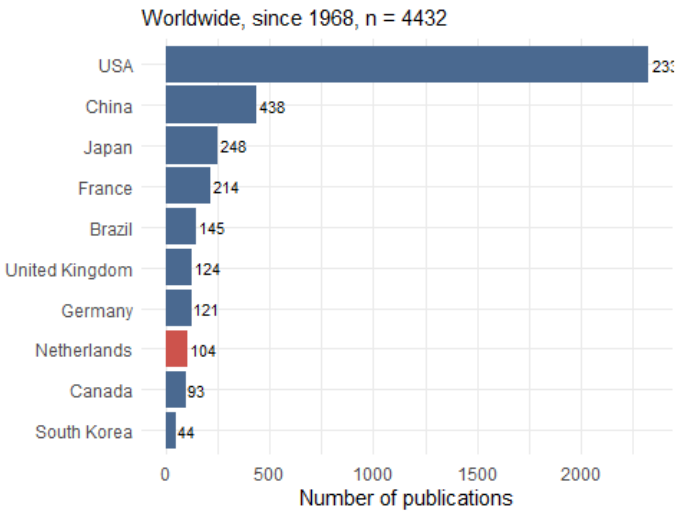


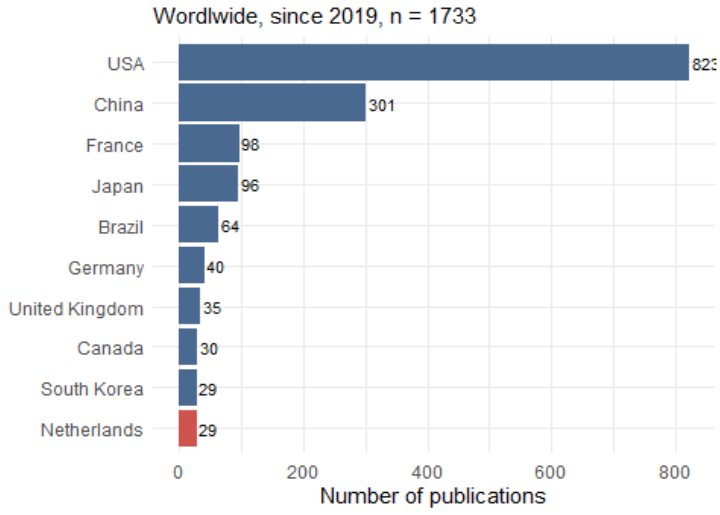


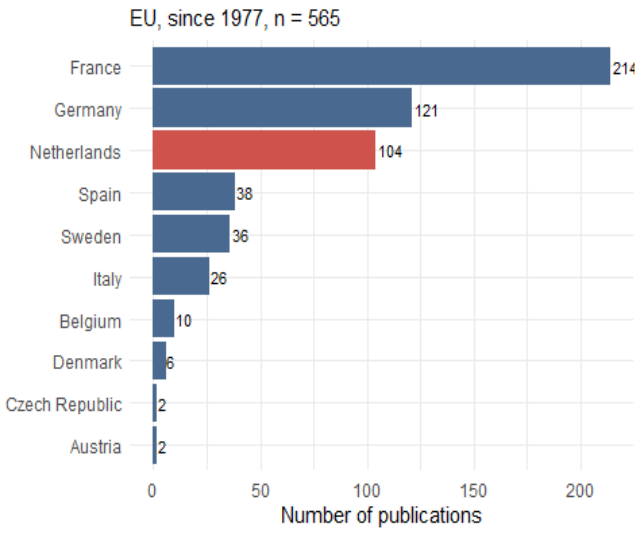
Landen met het grootste aantal NHP-onderzoeken

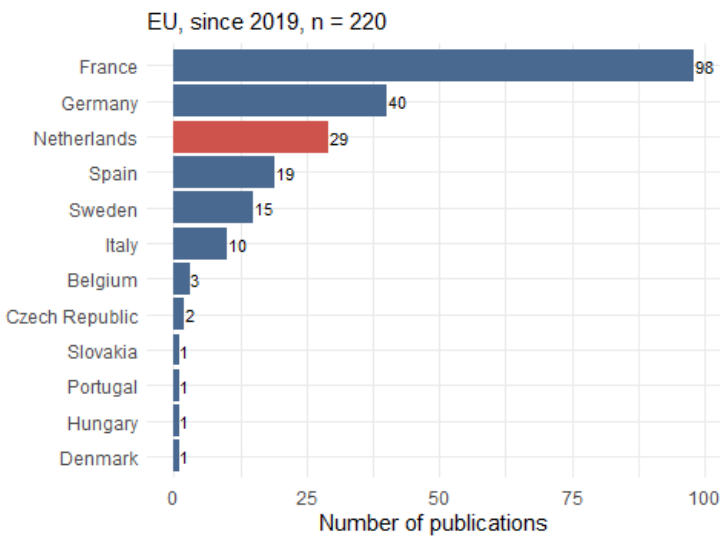
Om de omvang van het NHP-onderzoek in de verschillende landen onderling te vergelijken, zijn de studies waarin de landen onbekend waren voor deze vraag verwijderd. Hier kijken we naar de artikelen die aangeven dat het betreffende NHP-onderzoek in een specifiek land heeft plaatsgevonden, vanaf 1986 en vanaf 2019. In dit cohort is 1968 ons vroegste tijdpunt en 2019-2024 weerspiegelt recente trends. Nederland staat op de 8e en 9e positie, wat aangeeft dat de omvang van NHP-onderzoek in Nederland relatief constant blijft ten opzichte van de rest van de wereld.

Filters:primate_used == “yes” & is_review == “FALSE” & primate_harm_grade != “no harm” & primate_harm_grade != “unknown” & country != unknown





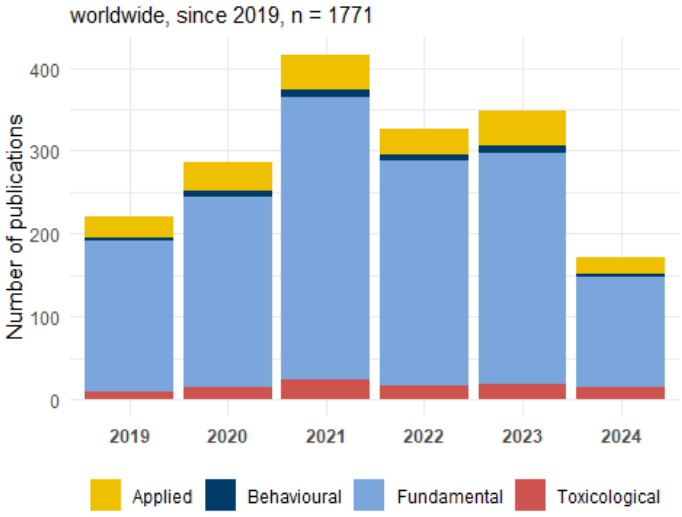


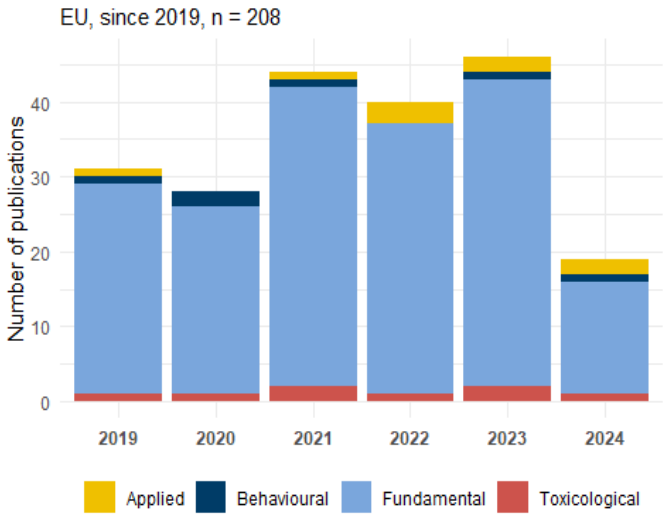


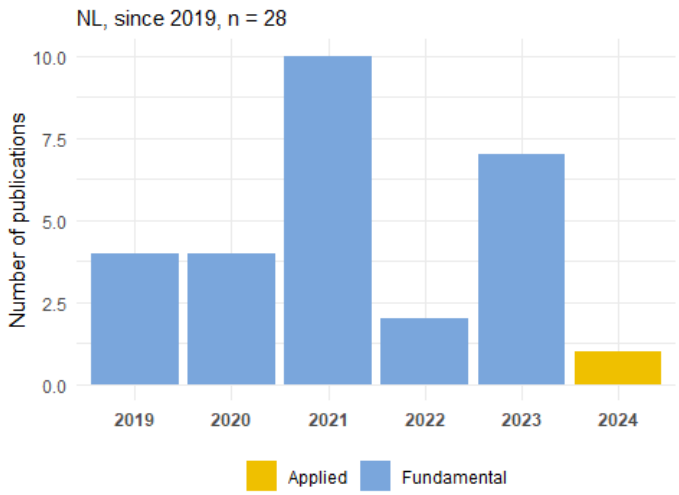
Voor welke doeleinden werden de afgelopen zes jaar NHP ingezet?

We onderscheiden als soorten onderzoek: fundamenteel, toxicologisch, toegepast en gedragsonderzoek. Fundamenteel onderzoek blijkt het meest prominente type onderzoek met NHP's.

Filters: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & source == "pdf" & Research_major_focus != "unknown"



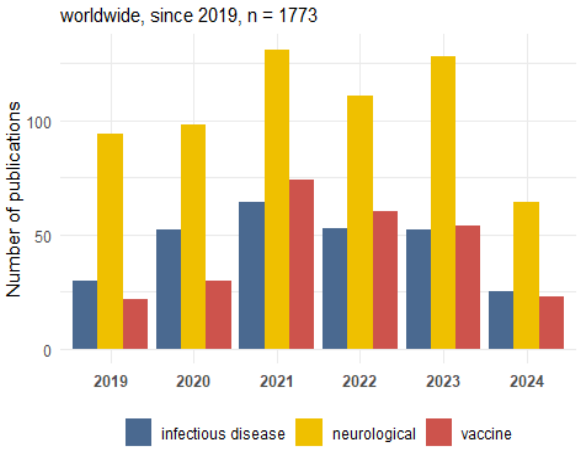


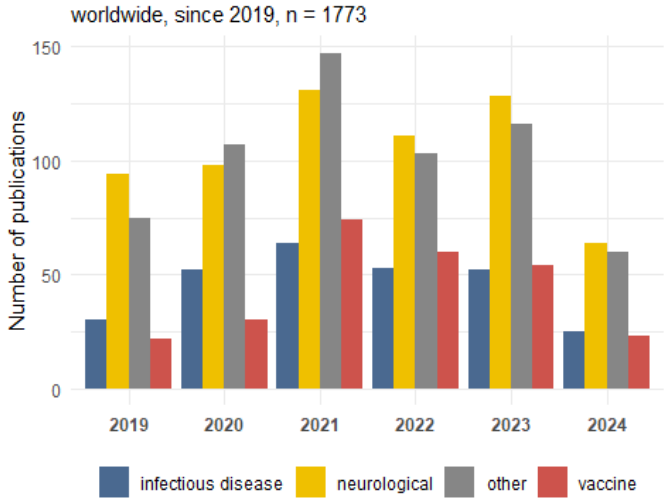


Top vakgebieden wereldwijd

Sinds 2019 ligt de wereldwijde focus vooral op neurologische studies, infectieziekten en vaccinonderzoek. Neurologische studies figureren waarschijnlijk zo prominent omdat NHP's vaak worden gezien als het beste modelorganisme voor neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Bij infectieziekten worden NHP's ook gebruikt, maar minder talrijk dan andere diermodellen zoals muizen; NHP-tests zijn vaak de laatste preklinische stap. Ander onderzoek (grijs) in de rechterfiguur hieronder omvat alle andere onderzoeksvelden—in totaal 71 verschillende.

Filters: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & source == "pdf" & Research_major_focus != "unknown"

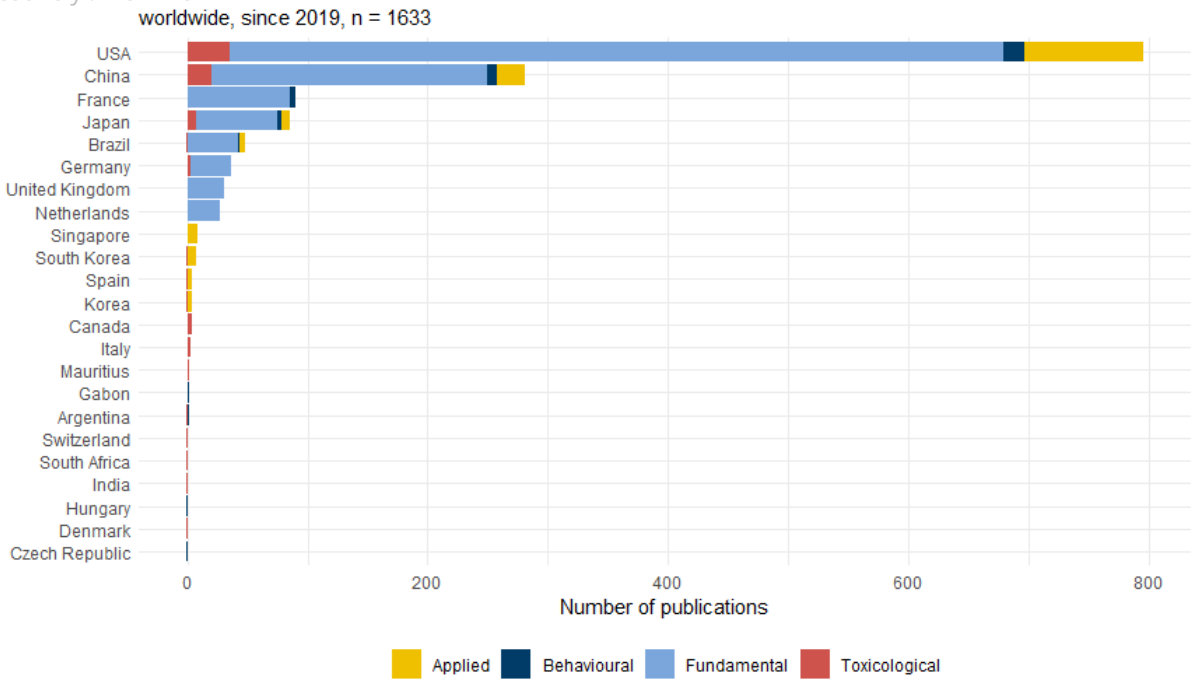


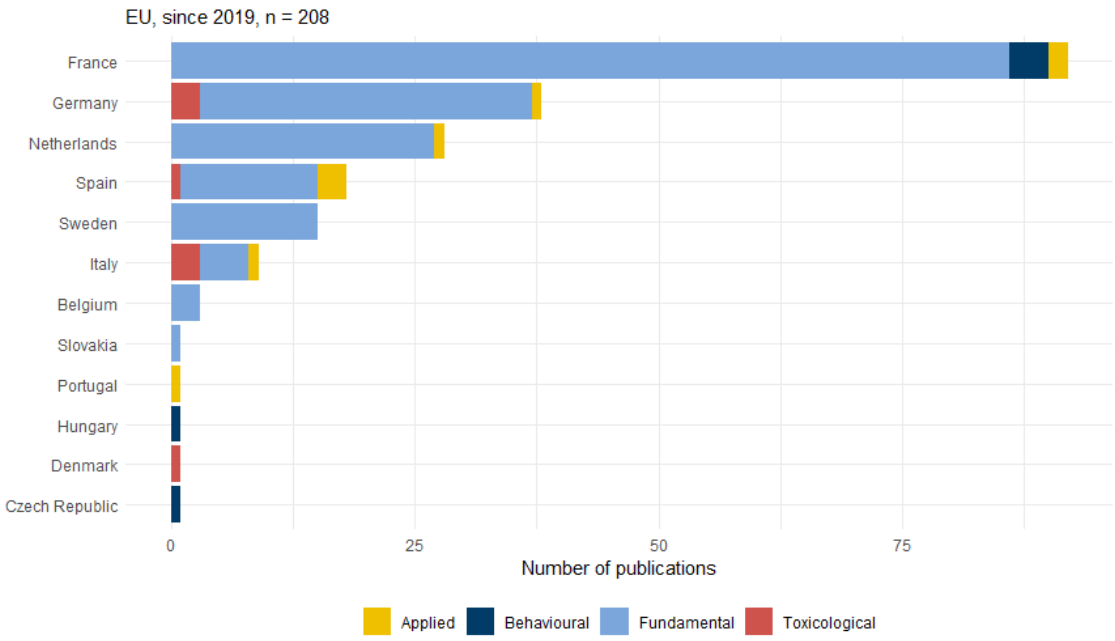


Type primaatonderzoek per land

We kunnen landen rangschikken op basis van het type onderzoek en de hoeveelheid publicaties die primatencentra in dat vakgebied hebben geproduceerd. In de PubMed database gaan de meeste publicaties in bijna alle landen, waaronder Nederland, over fundamenteel onderzoek, gevolgd door gedragsonderzoek. Nederland behoort tot de top 10 van meest productieve landen op het gebied van NHP-onderzoek op basis van deze PubMed analyse.

Filters: primate_used == “yes” & is_review == “FALSE” & primate_harm_grade != “no harm” & primate_harm_grade != “unknown” & source == “pdf” & Research_major_focus != “unknown” & country != “unknown”

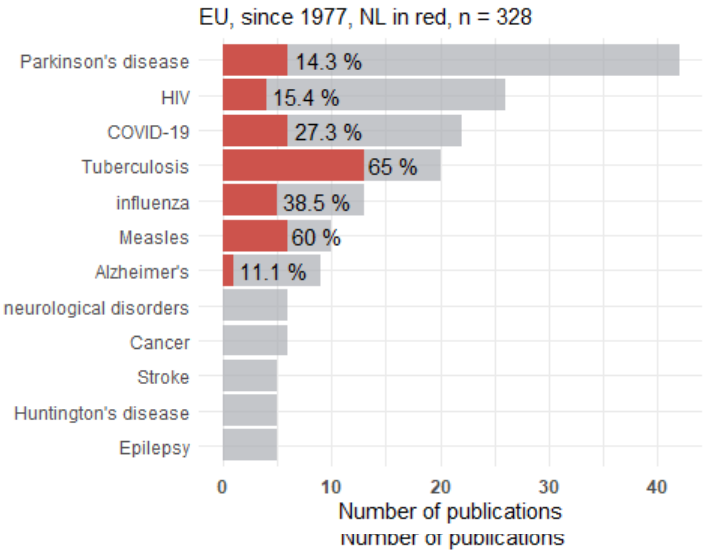


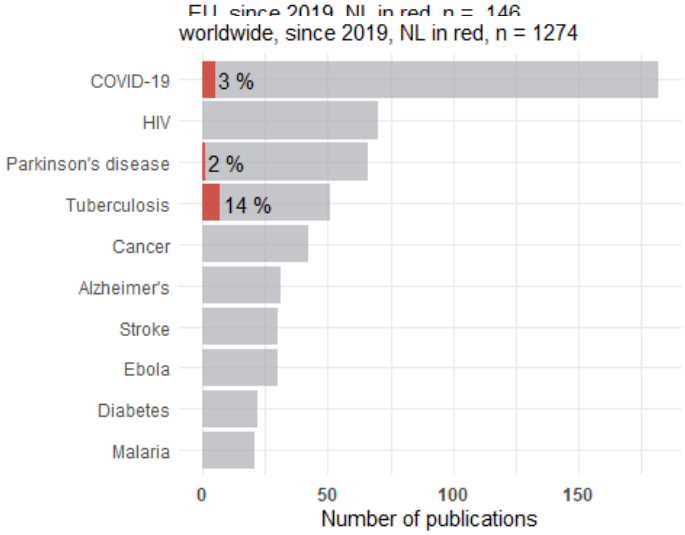


Voor welke ziektegebieden werd onderzoek met NHP's gedaan?

In de NHP-publicaties in PubMed is de ziekte van Parkinson het meest intensief onderzocht. NHP's vormen een van de belangrijkste modellen voor deze ziekte. Maar van 2019 tot 2024 domineert het SARS-CoV-2 onderzoek. Nederland heeft een belangrijke focus op tuberculose-onderzoek, dat sinds 1968 13% van het wereldwijde tuberculoseonderzoek uitmaakt en 14% sinds 2019. Bovendien was Nederland betrokken bij 65% van al het tuberculoseonderzoek dat in de EU gepubliceerd is op PubMed, en 70% sinds 2019. Tuberculose is wereldwijd de meest dodelijke infectieziekte veroorzaakt door een enkele bacterie met een aanzienlijke morbiditeit en een toenemend probleem van antibioticaresistentie. Als overdraagbare ziekte, met name in dichtbevolkte gebieden, blijft tuberculose een potentiële bedreiging voor de volksgezondheid.

Filters: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & primate_harm_grade != "unknown" & source == "pdf" & Research_disease != "unknown"

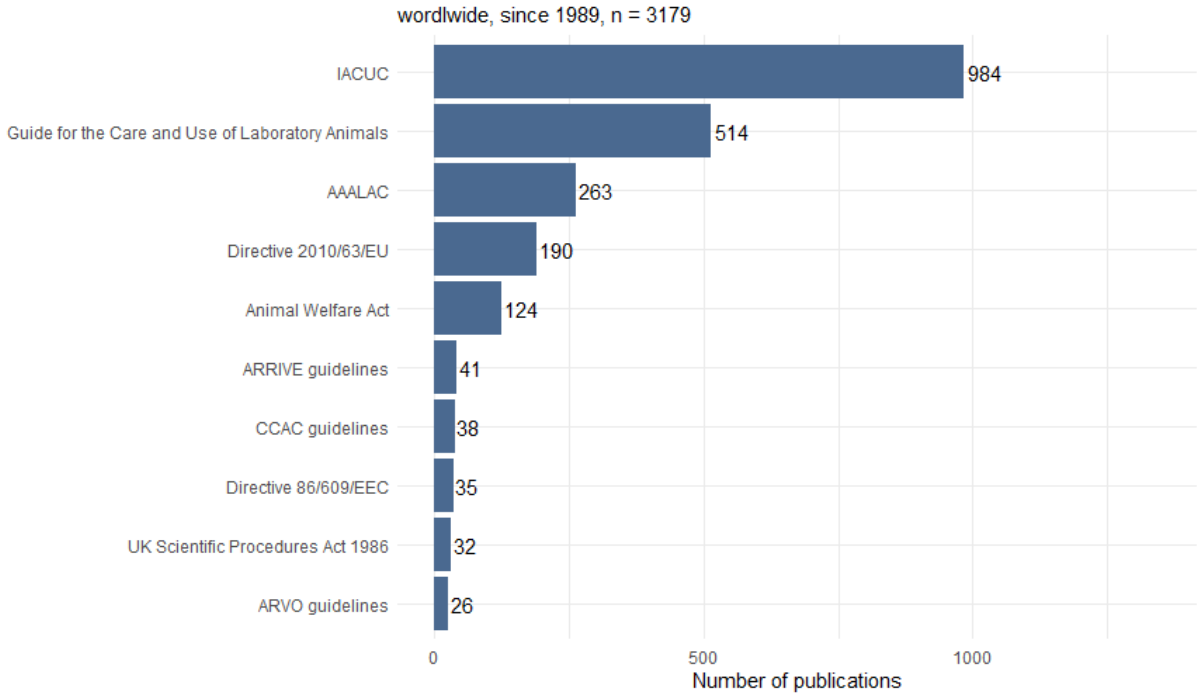




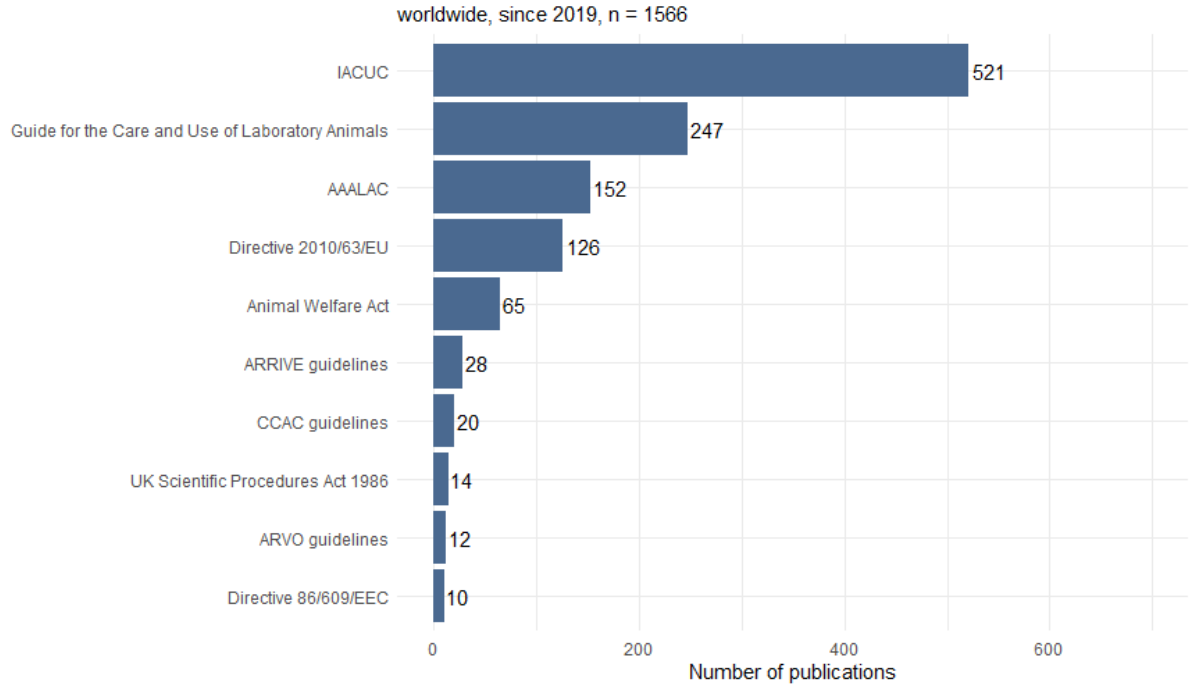
Op welke wijze wordt er ethisch getoetst bij de vergunningverlening van NHP-onderzoek?

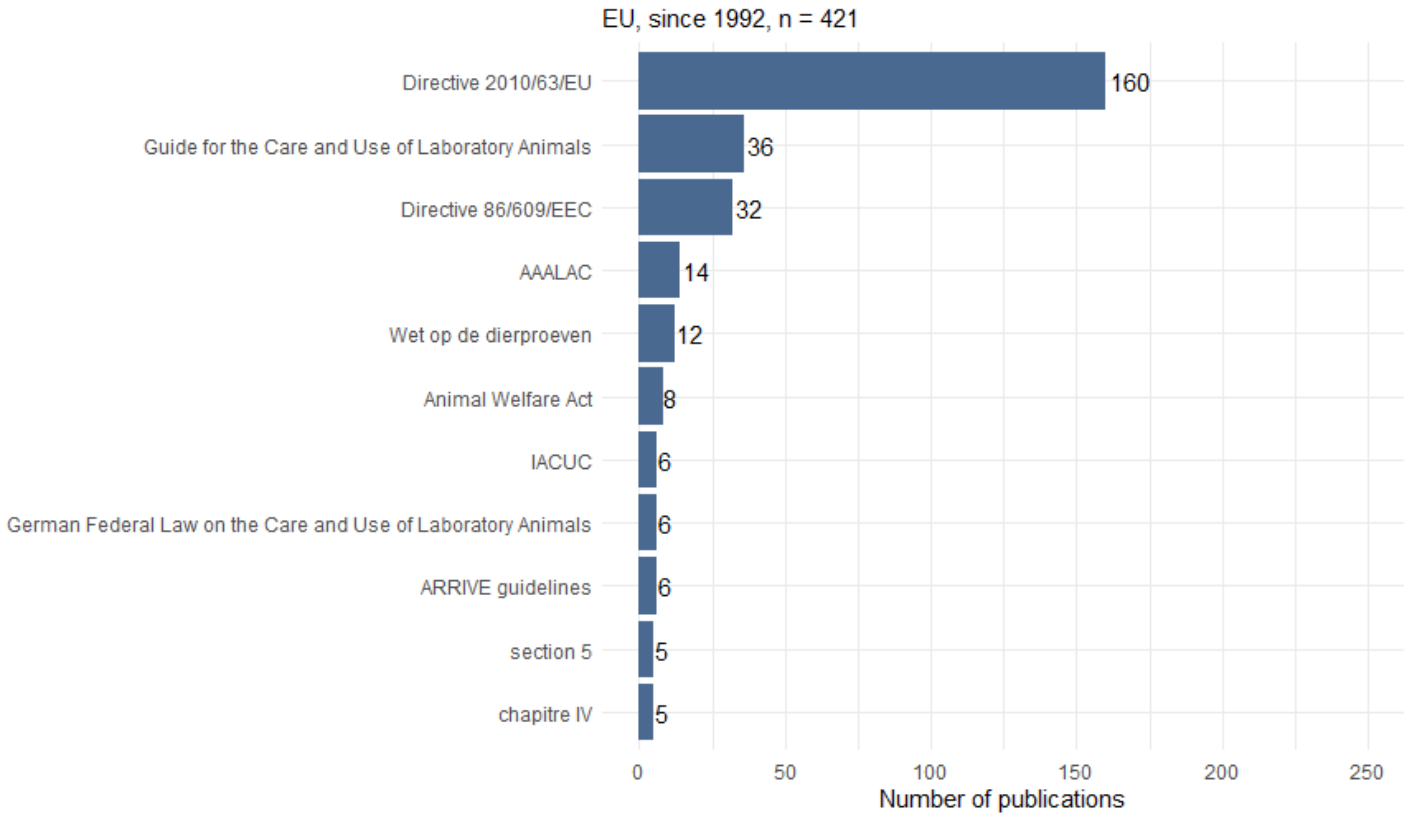
Niet alle wetenschappelijke artikelen geven aan hoe er ethisch getoetst is. Soms worden wel de richtlijnen genoemd die zijn gevolgd en die door de ethische commissie zijn gehanteerd. De vereiste richtlijnen kunnen per land verschillen.

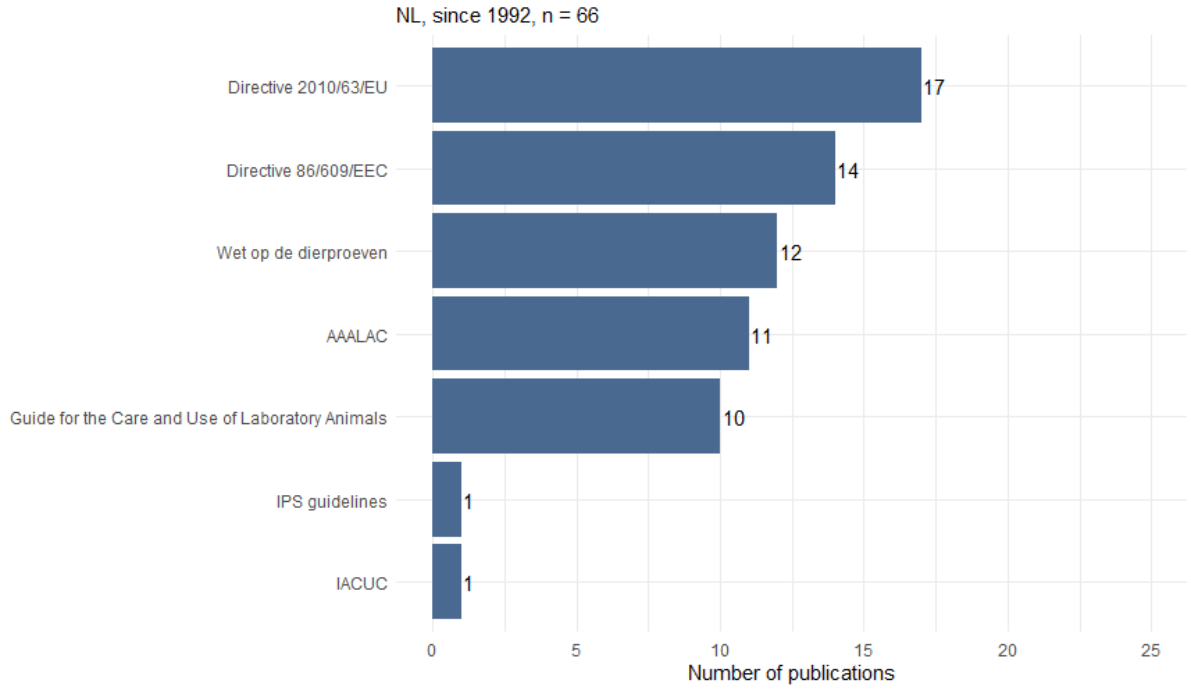
Filters: primate_used == yes & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & source == pdf & country != unknown & ethics_protoco != unknown

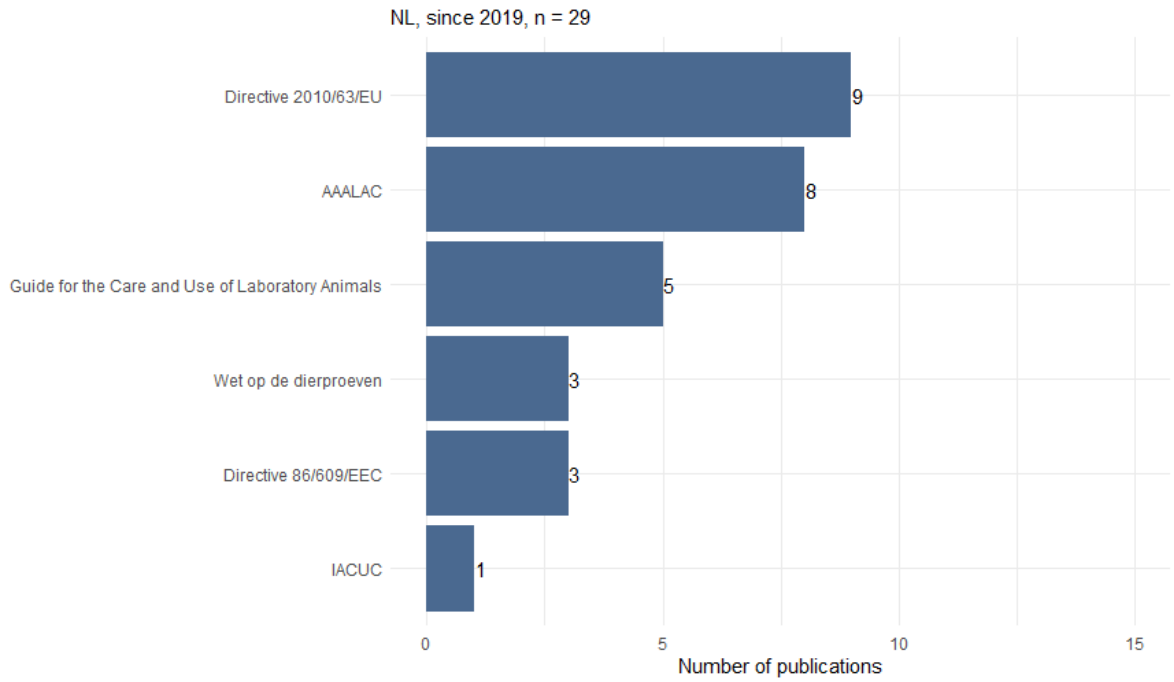


\




EU, since 1992, n = 421
Directive 2010/63/EU
Guide for the Care and Use of Laboratory Animals
Directive 86/609/EEC
AAALAC
Wet op de dierproeven
Animal Welfare Act
IACUC
German Federal Law on the Care and Use of Laboratory Animals
ARRIVE guidelines
section 5
chapitre IV
160
36
32
14
12
8
6
6
6
5
5
0
50
100
150
200
250
Number of publications


NL, since 1992, n = 66
Directive 2010/63/EU
Directive 86/609/EEC
Wet op de dierproeven
AAALAC
Guide for the Care and Use of Laboratory Animals
IPS guidelines
IACUC
17
14
12
11
10
1
1
0
5
10
15
20
25
Number of publications

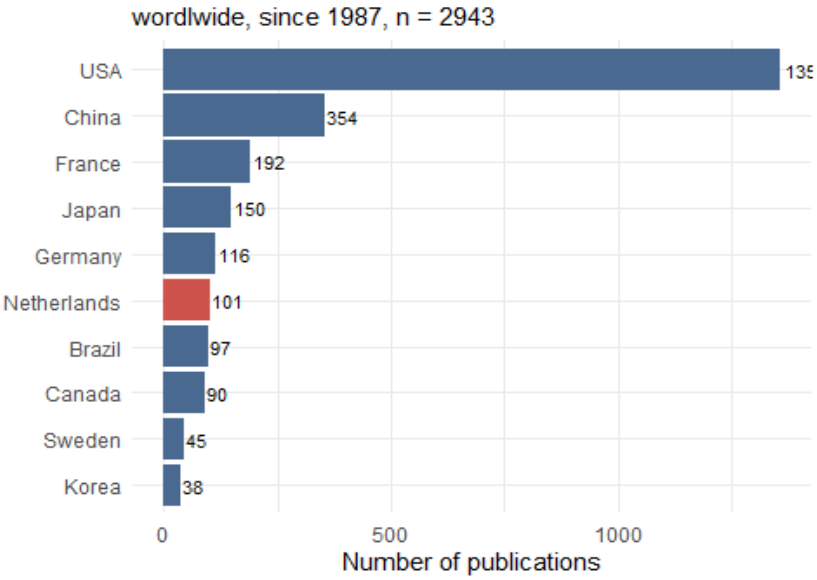


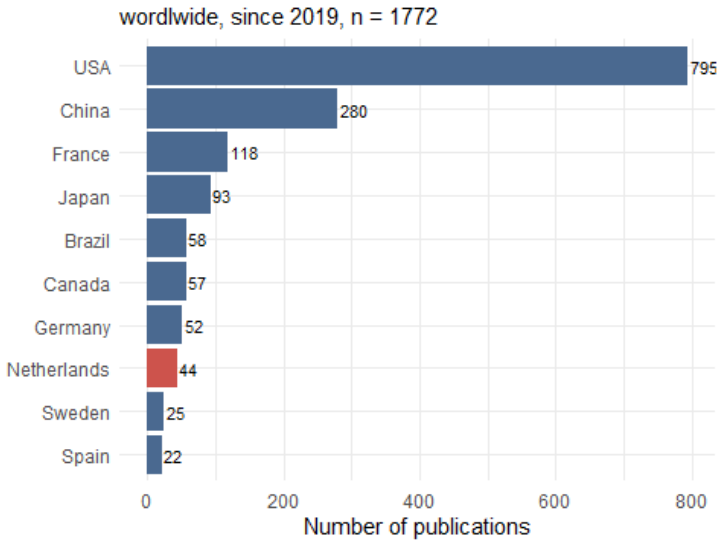
Welke partijen en onderzoekers zetten NHP's in?

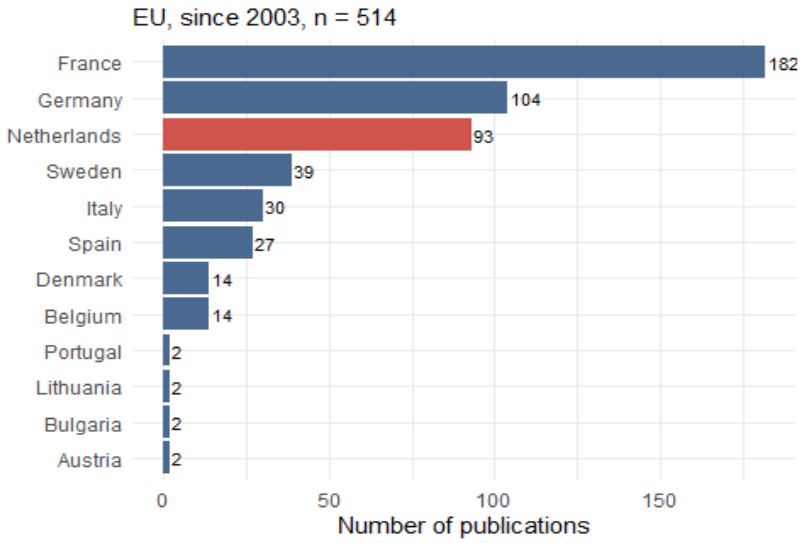
De laatste auteur van een artikel is meestal de eindverantwoordelijke voor de studie. We nemen het land van die laatste auteur als proxy voor waar het initiatief voor het onderzoek is genomen. We kunnen zo identificeren welke landen het meest productief zijn in het starten van NHP-onderzoek. Als een auteur meer dan één affiliatie heeft, tellen we beide landen mee. Het verschil met de eerdere grafieken is dat die laten zien waar het onderzoek wordt uitgevoerd en de grafieken hieronder tonen in welk land de auteur werkt die het onderzoek heeft geïnitieerd.

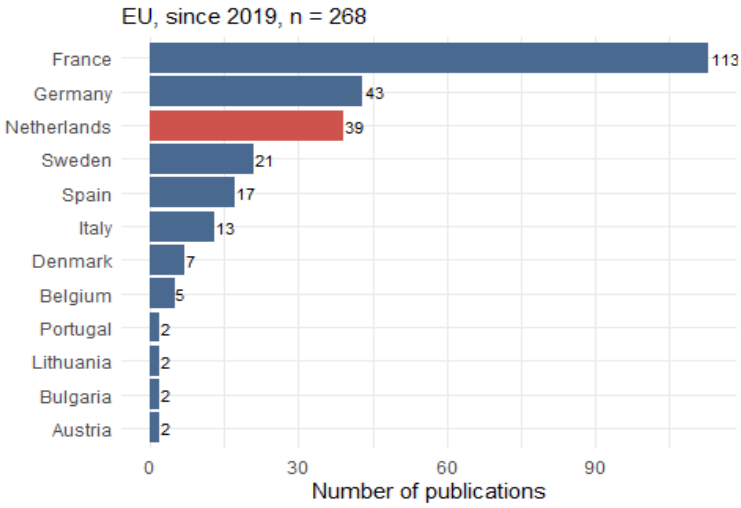
Nederland bevindt zich in de wereldwijde top 10 en is de op twee na grootste bijdrager aan het initiëren van NHP-onderzoek in de EU, gebaseerd op de PubMed publicatie-gegevens. Deze grafieken komen overeen met de eerdere grafiek die de landen toont die NHP-onderzoek uitvoeren. Dit was te verwachten omdat de meeste onderzoekers proberen hun onderzoek in hun eigen land uit te voeren. Sommige onderzoekers zullen hun studies echter in het buitenland doen.

Filters: primate_used == “yes” & is_review == “FALSE” & primate_harm_grade != “no harm” & primate_harm_grade != “unknown” & primary_author != “” & primary_author != unknown & primary_author_country != “





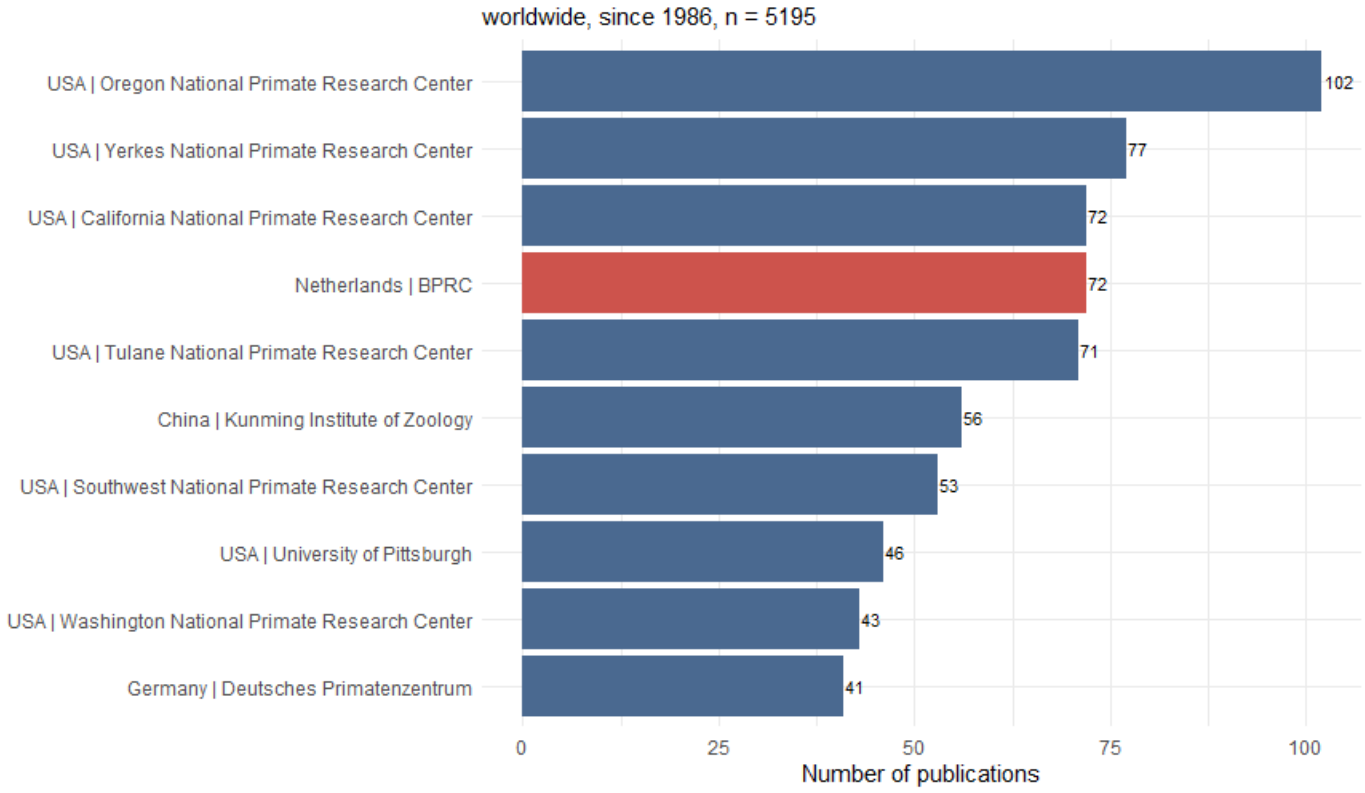


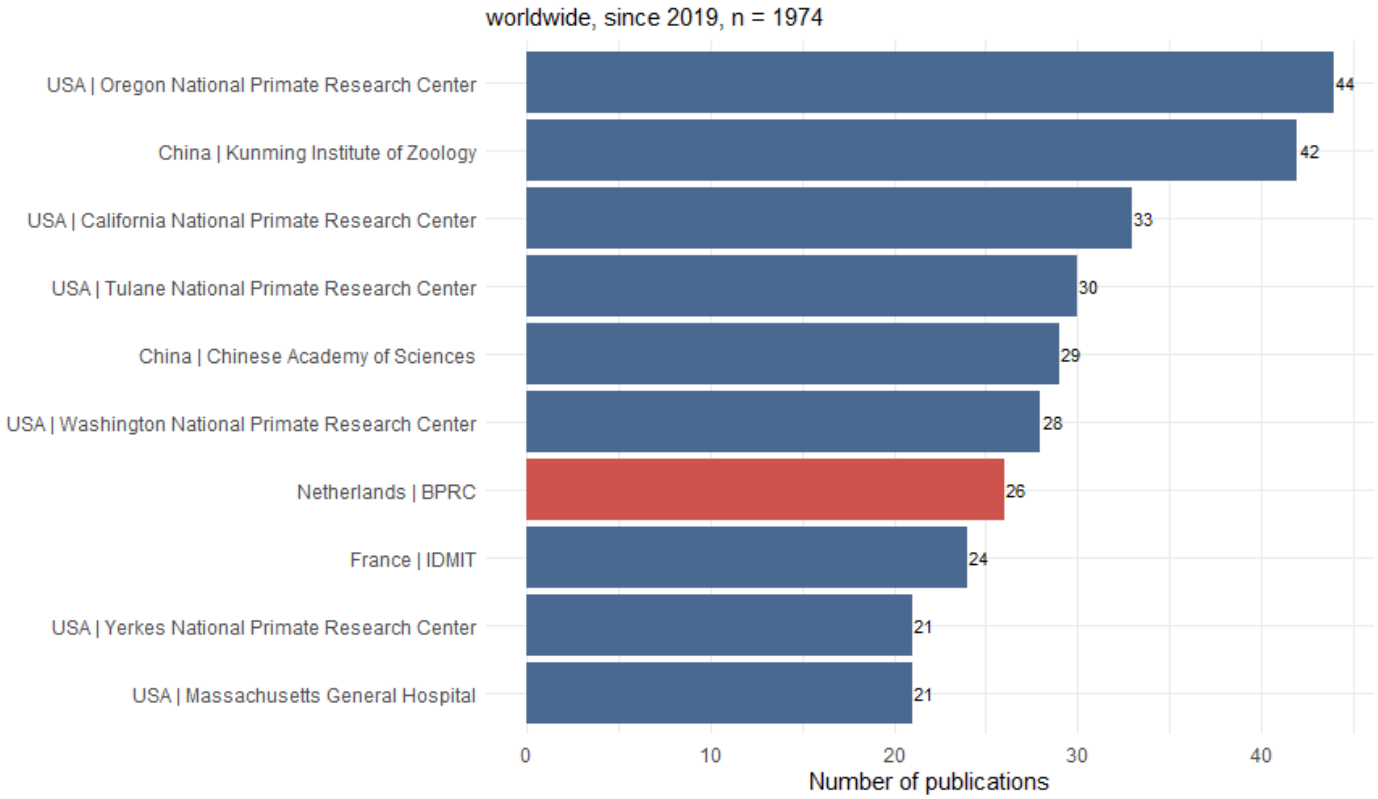


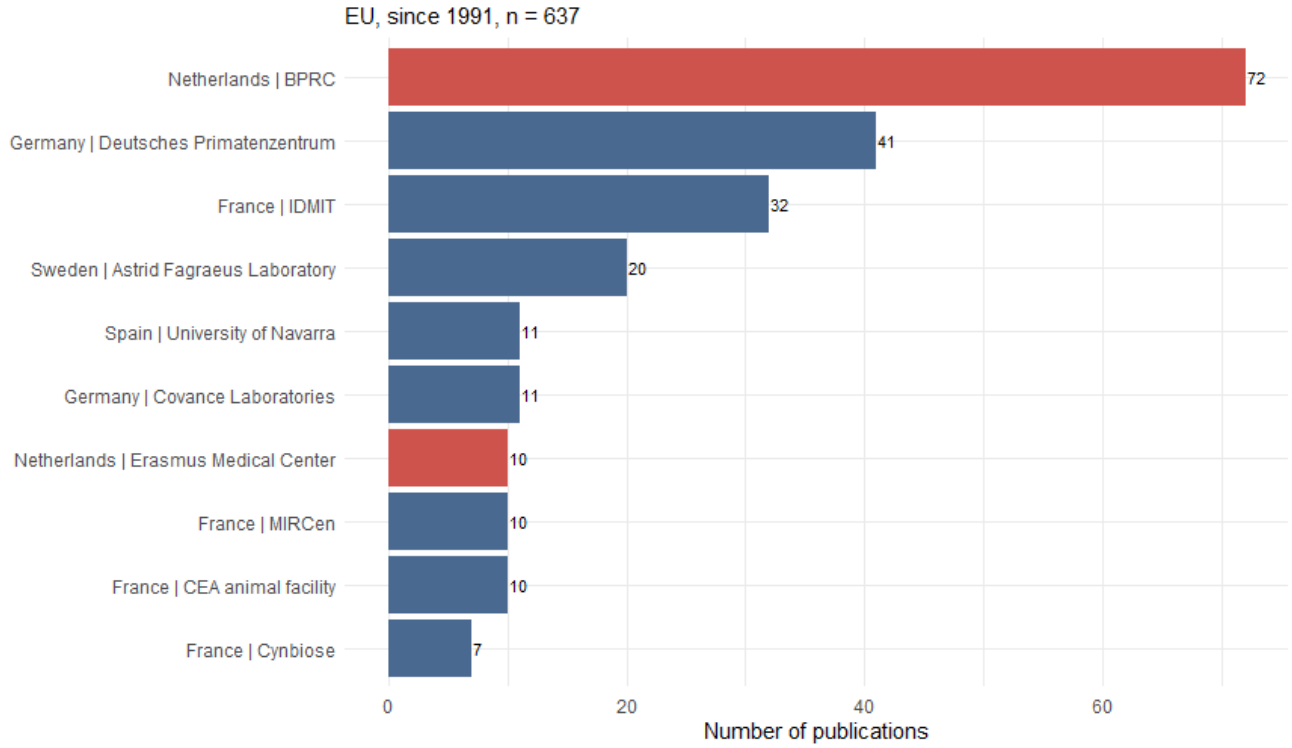
Waar wordt NHP-onderzoek gedaan?

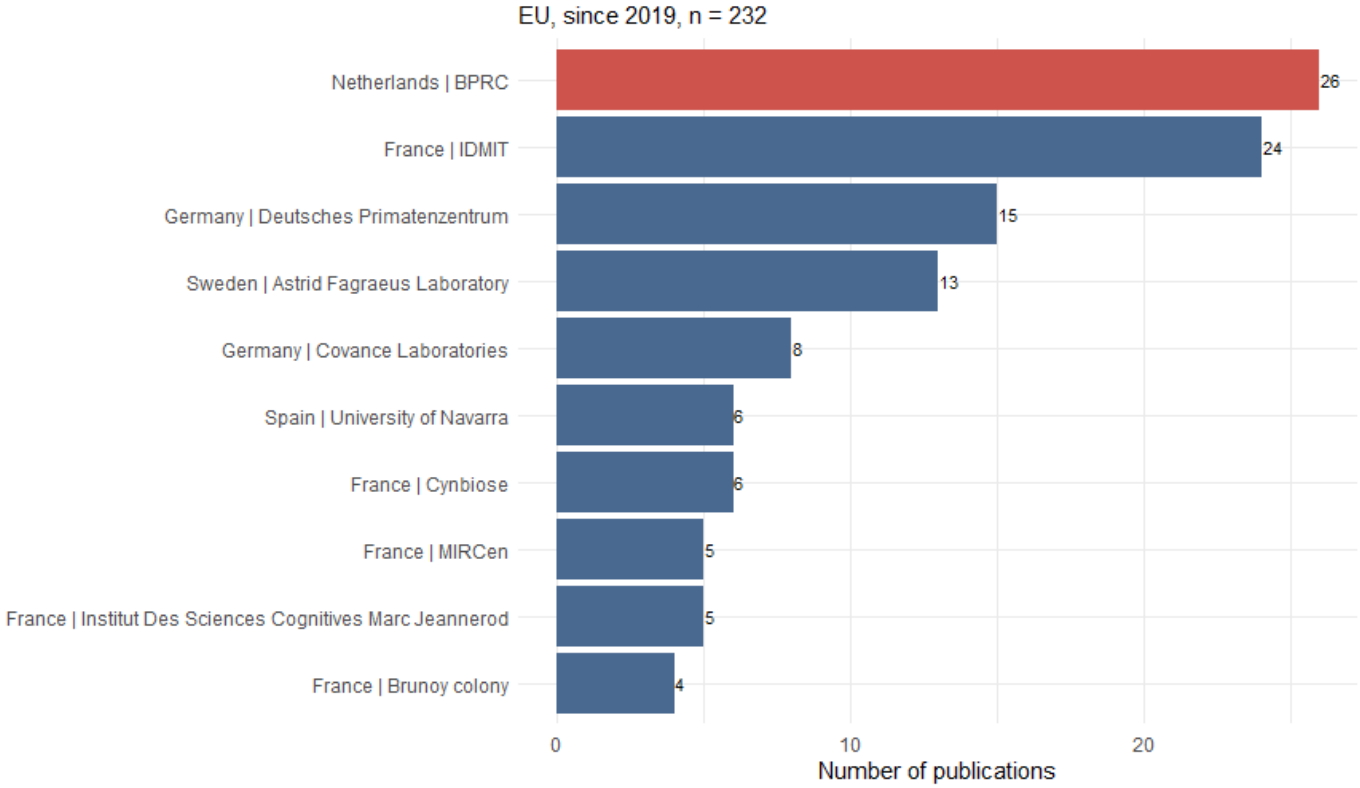
De meest productieve NHP-onderzoekscentra, gemeten naar aantallen publicaties, bevinden zich in de Verenigde Staten. Het primaire NHP-onderzoekscentrum van Nederland, het BPRC, is het meest productieve centrum in de Europese Unie, gevolgd door het Duitse NHP-onderzoekscentrum. Frankrijk is het meest productieve EU land, maar hun NHP-onderzoek is over meer centra verspreid.

Filters: primate_used == yes & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & primate_harm_grade != "unknown" & prc != unknown





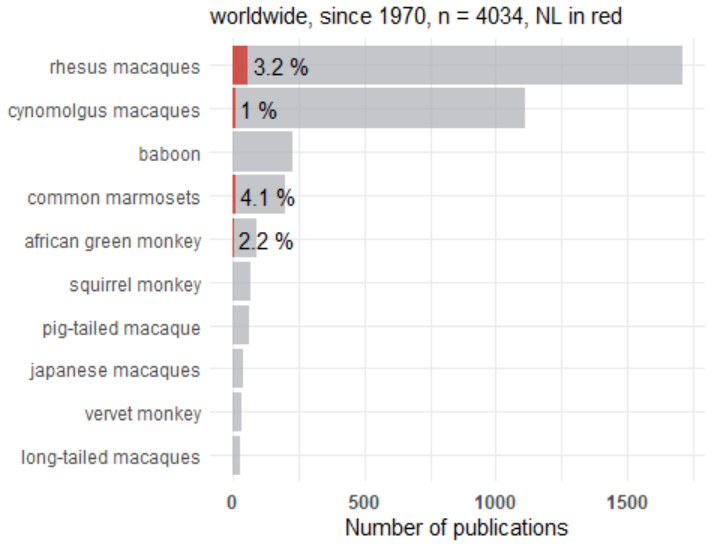

EU, since 1991, n = 637
Netherlands | BPRC
Germany | Deutsches Primatenzentrum
France | IDMIT
Sweden | Astrid Fagraeus Laboratory
Spain | University of Navarra
Germany | Covance Laboratories
Netherlands | Erasmus Medical Center
France | MIRCen
France | CEA animal facility
France | Cynbiose
72
41
32
20
11
11
10
10
10
7
0
20
40
60
Number of publications

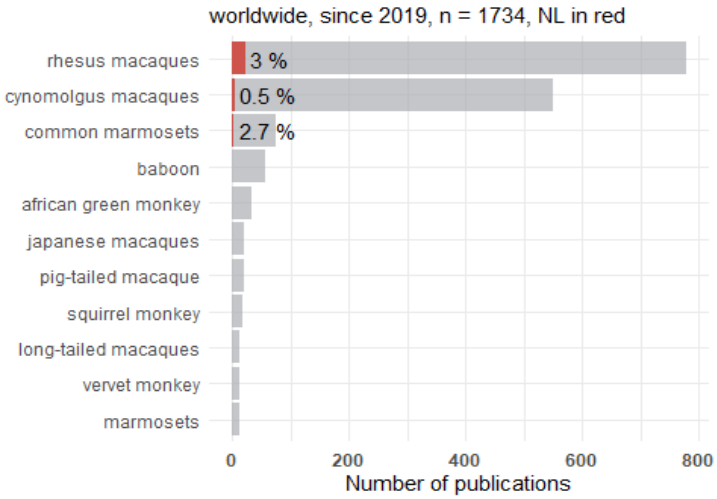

EU, since 2019, n = 232
Netherlands | BPRC
France | IDMIT
Germany | Deutsches Primatenzentrum
Sweden | Astrid Fagraeus Laboratory
Germany | Covance Laboratories
Spain | University of Navarra
France | Cynbiose
France | MIRCen
France | Institut Des Sciences Cognitives Marc Jeannerod
France | Brunoy colony
26
24
15
13
8
6
6
5
5
4
0
10
20
Number of publications

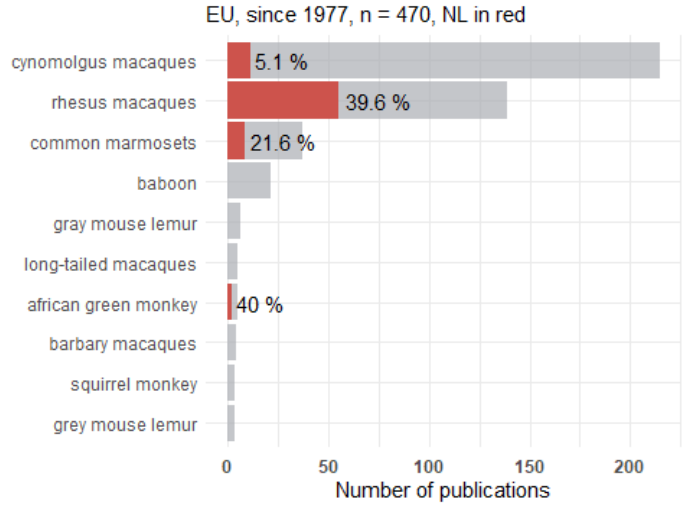
Om welke diersoorten gaat het?

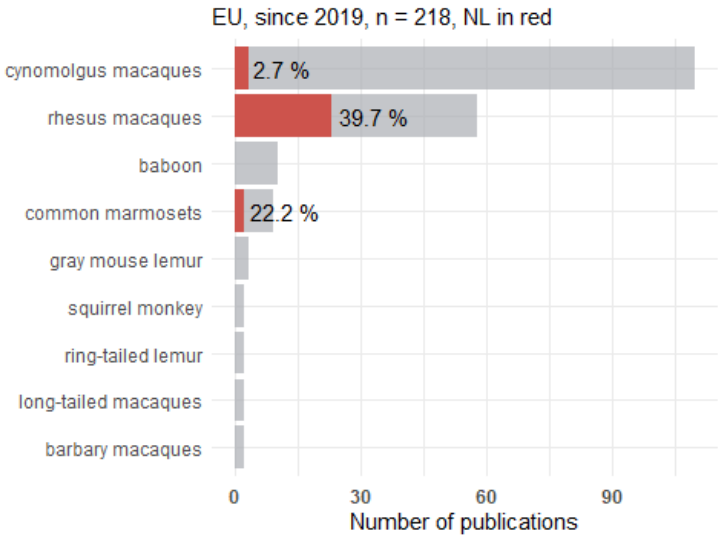
Resus- en cynomolgusmakaken zijn de meest gebruikte NHP's in onderzoek. Andere soorten worden ook onderzocht, maar in lagere aantallen. Nederland is een belangrijke bijdrager aan het experimenteren met resus makaken, met een aandeel van 2,9% wereldwijd en 33% binnen de EU sinds 2019.

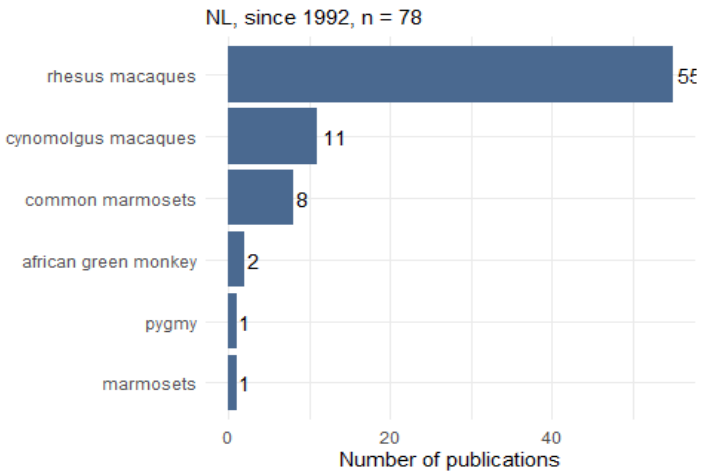
Filters: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & source == "pdf" & species_common != "" & species_common != "unknown"

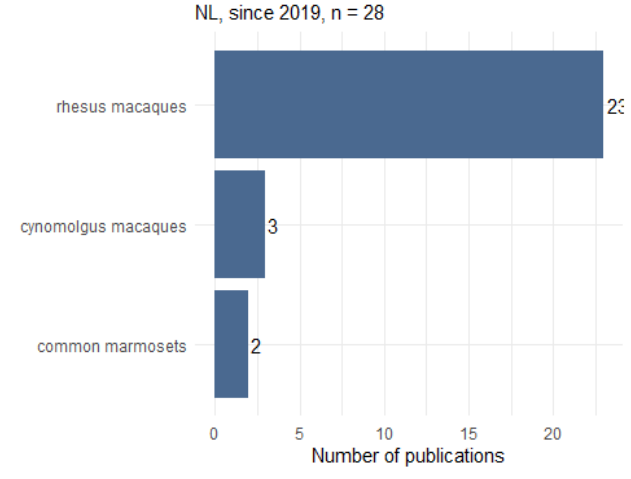








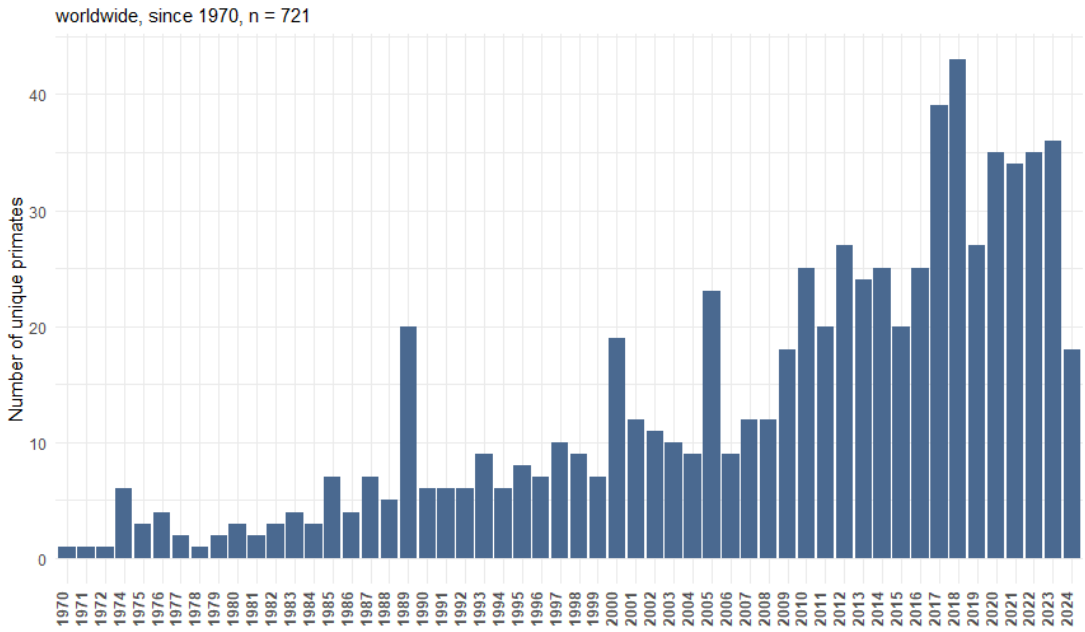


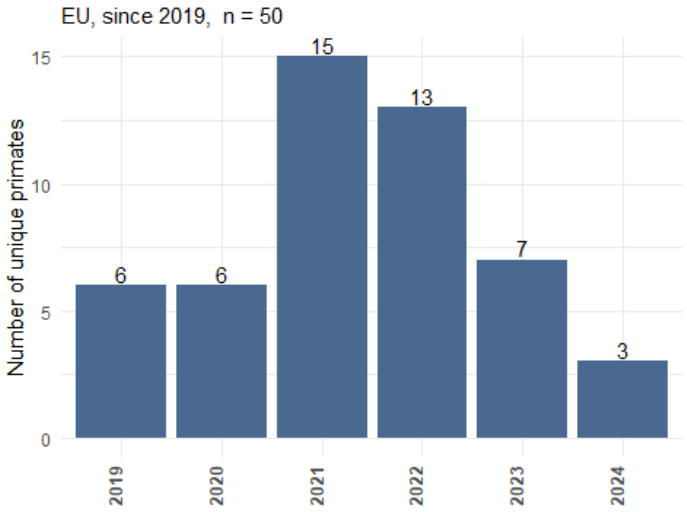


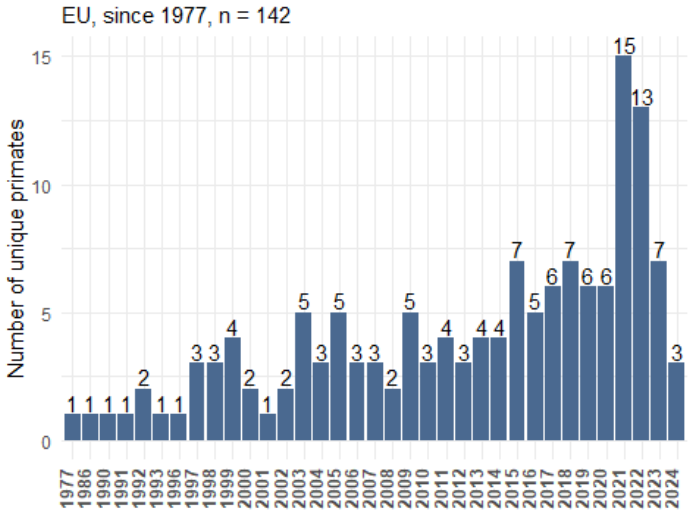
Is er sprake van een toe- of afname van de soorten NHP's die worden ingezet?

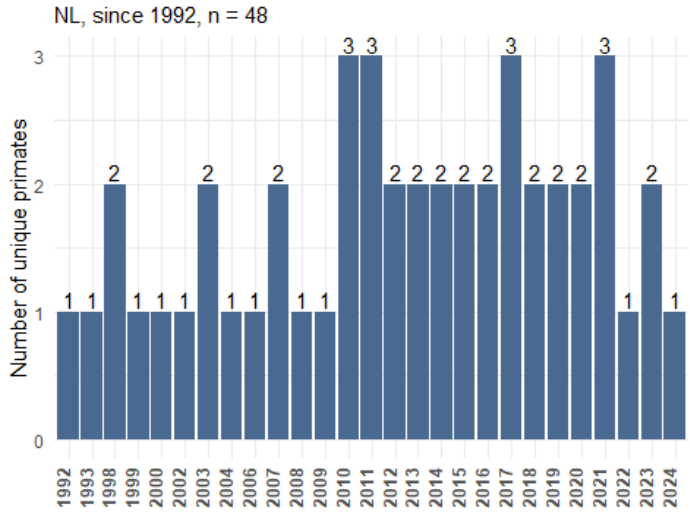
Wereldwijd is het aantal soorten NHP's in wetenschappelijk onderzoek toegenomen, ook in de Europese Unie. Uit wetenschappelijke publicaties blijkt dat in Nederland slechts een klein aantal soorten NHP's—rond de twee—wordt gebruikt.

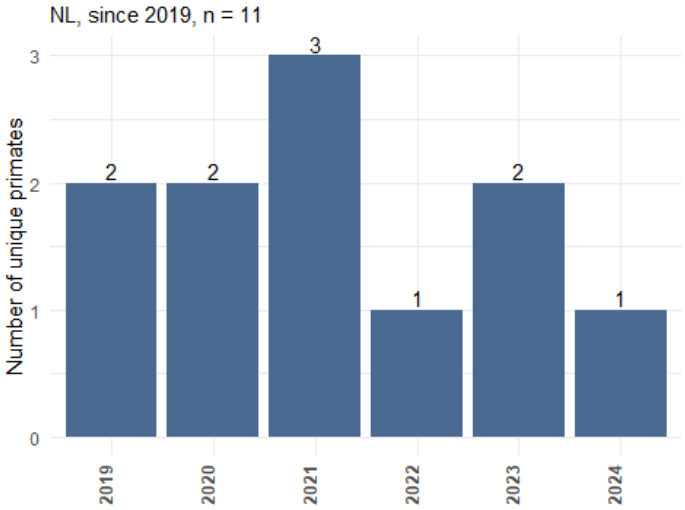
Filters: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & soucre == "pdf" & species_common != "" & speicies_common != "unknown"

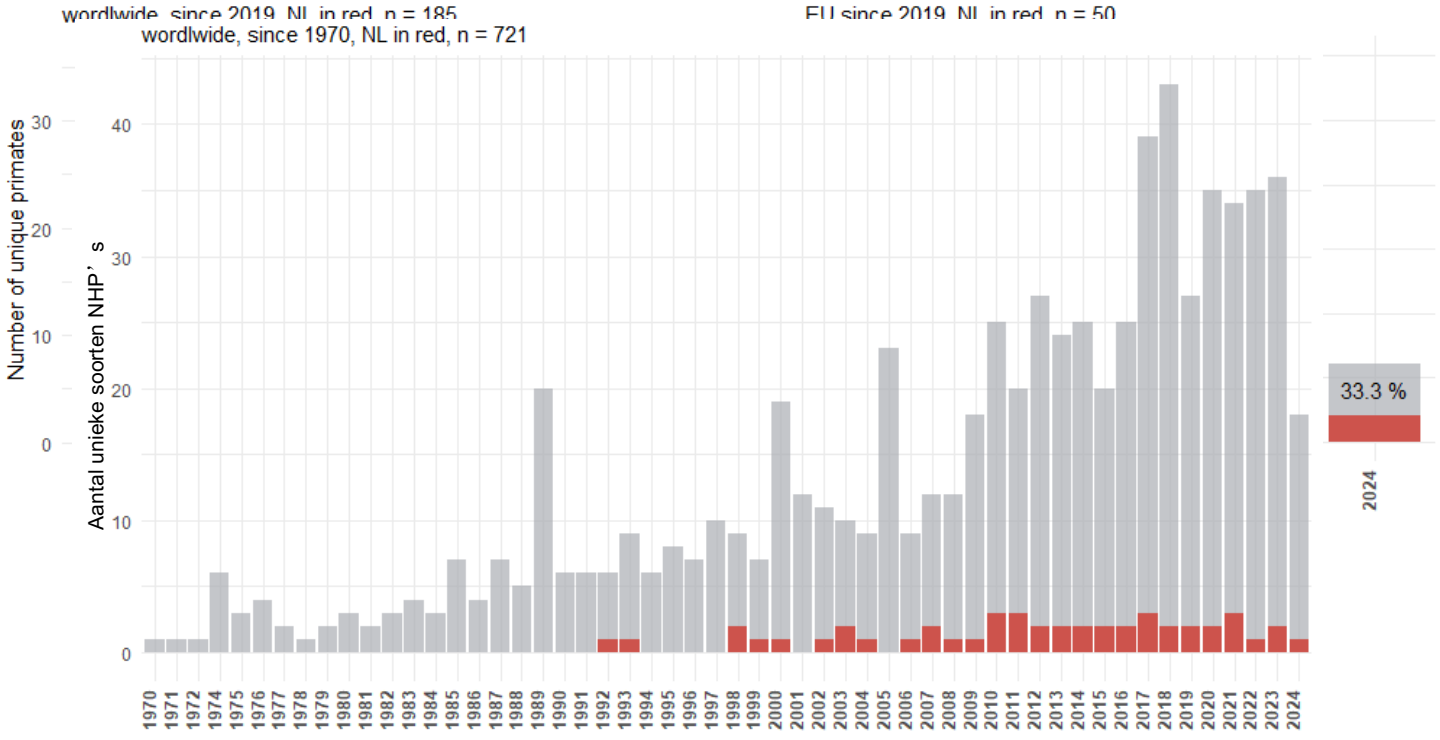


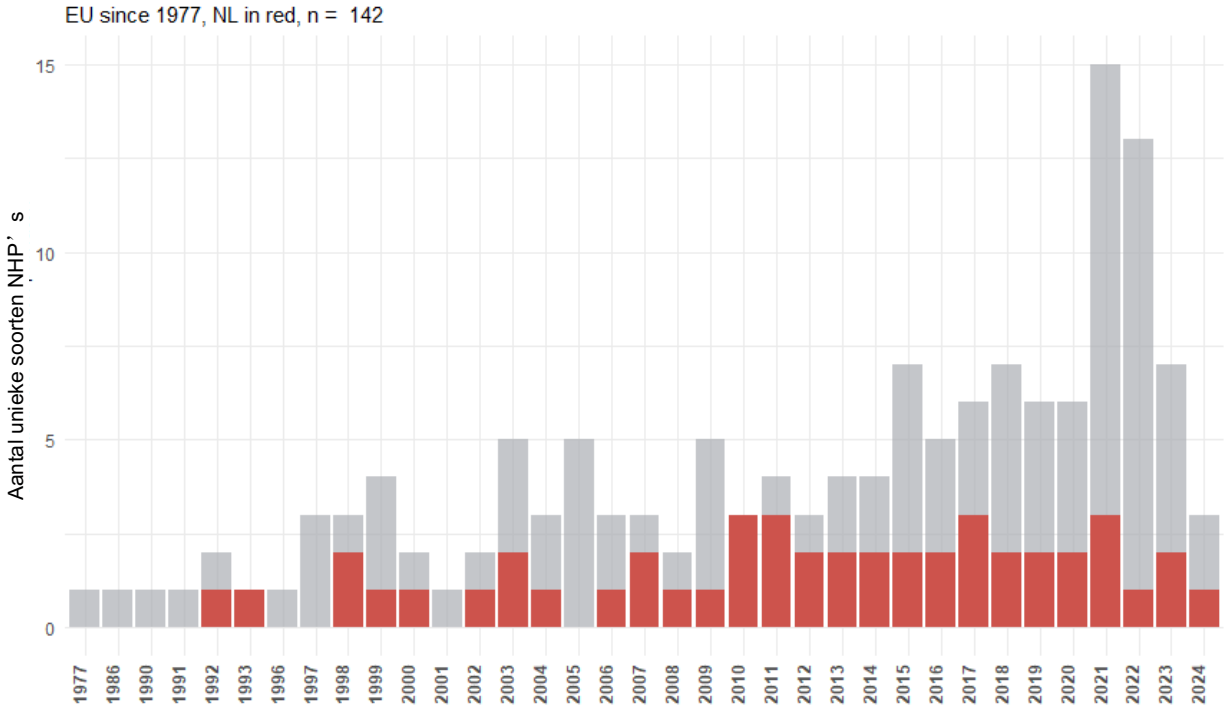

EU, since 2019, n = 50
Number of unique primates
0
5
10
15
6
6
15
13
7
3
2019
2020
2021
2022
2023
2024


EU, since 1977, n = 142
Number of unique primates
0
5
10
15
1 1 1 1 2 1 1 3 3 4 2 1 2 5 3 5 3 3 2 5 3 4 3 4 4 7 5 6 7 6 6 15 13 7 3
1977
1986
1990
1991
1992
1993
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024


NL, since 1992, n = 48
Number of unique primates
0
1
2
3
1 1 2 1 1 1 2 1 1 2 1 1 3 3 2 2 2 2 2 3 2 2 2 3 1 2 1
1992
1993
1998
1999
2000
2002
2003
2004
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024


NL, since 2019, n = 11
Number of unique primates
0
1
2
3
2
2
3
1
2
1
2019
2020
2021
2022
2023
2024

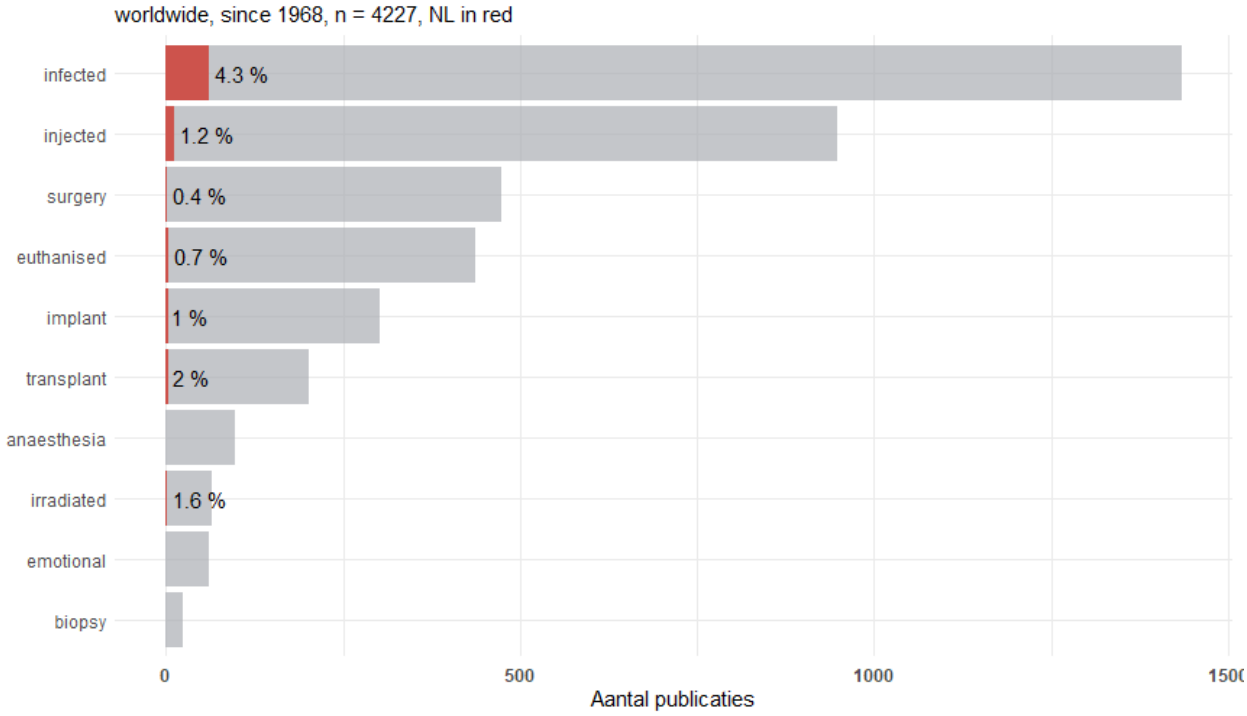

wordlwide, since 2019, NL in red, n = 185
EU since 2019, NL in red, n = 50
wordlwide, since 1970, NL in red, n = 721
Number of unique primates
Aantal unieke soorten NHP's
33.3 %
2024

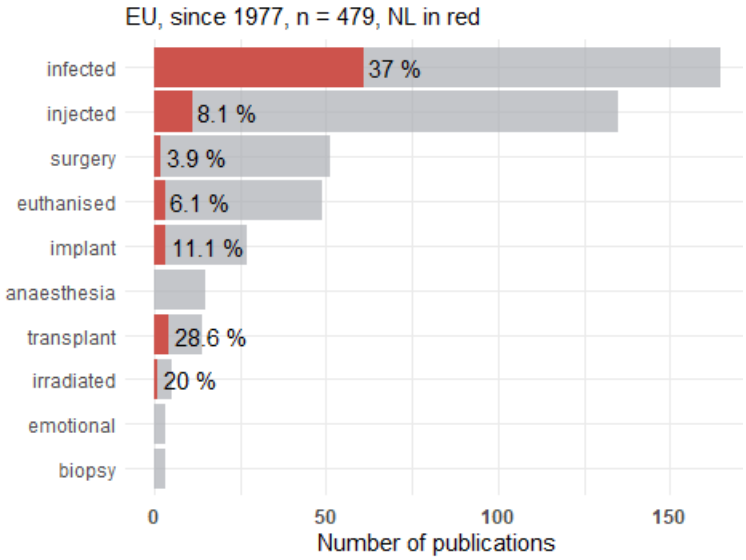

EU since 1977, NL in red, n = 142
Aantal unieke soorten NHP's

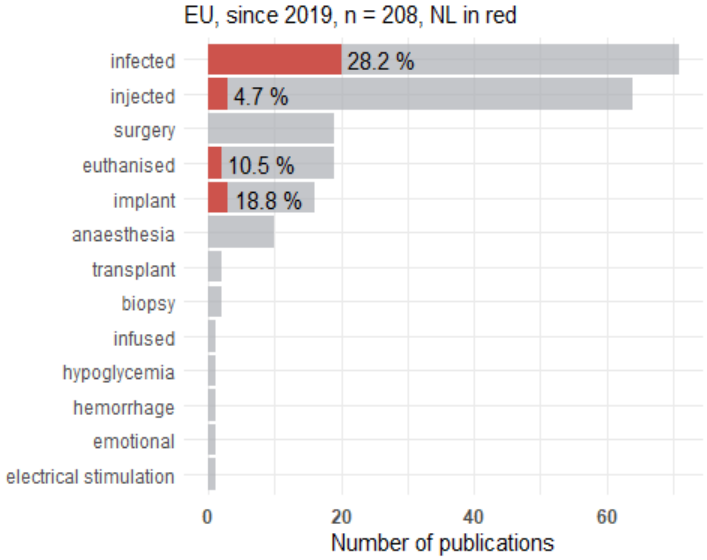
Welke vormen en maten van ongerief ondervinden NHP's?

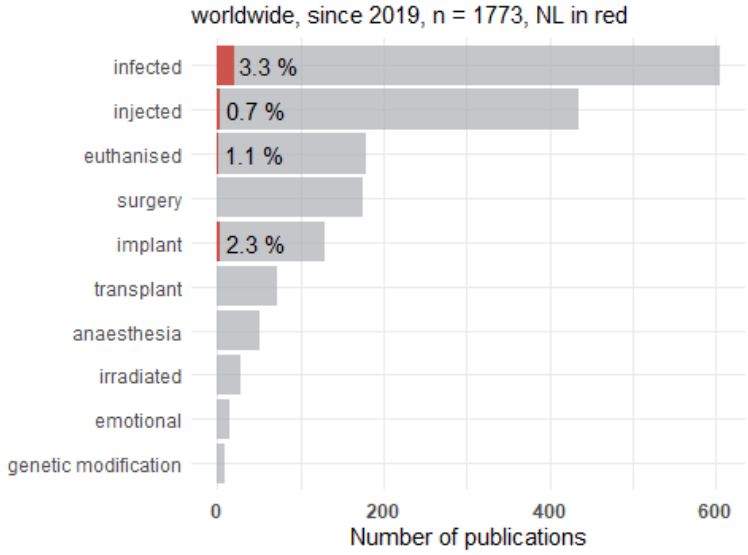
De meeste artikelen melden geen ongerief aan de NHP's. Deze studies zijn waarschijnlijk gerelateerd aan niet-invasief gedrags-, cognitief of neurologisch onderzoek waarbij NHP's alleen worden geobserveerd. Studies zonder ongerief zijn verwijderd voor deze analyse. Uit de overgebleven data blijkt dat er vooral sprake is van licht ongerief en vooral bij onderzoek naar infectieziekten. Nederland rapporteert specifiek een hogere frequentie van experimenten met infecties die bij NHP's worden uitgevoerd; dit komt door de nadruk op onderzoek naar infectieziekten in Nederland.

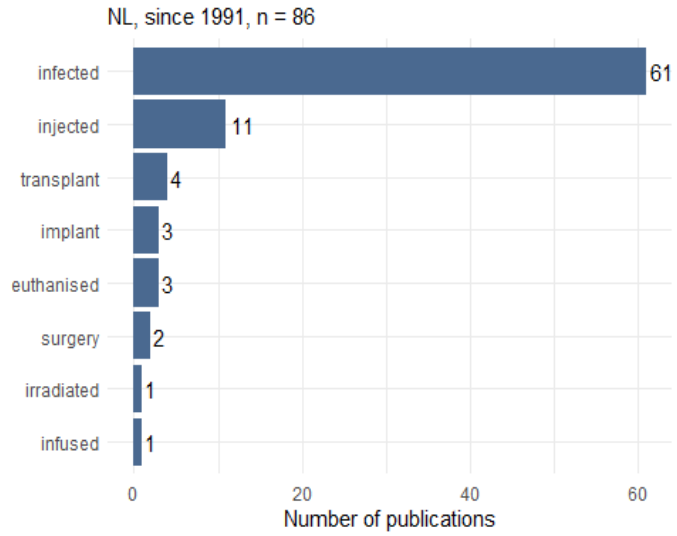
Filter: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & source == "pdf" & primate_harm != "unknown"

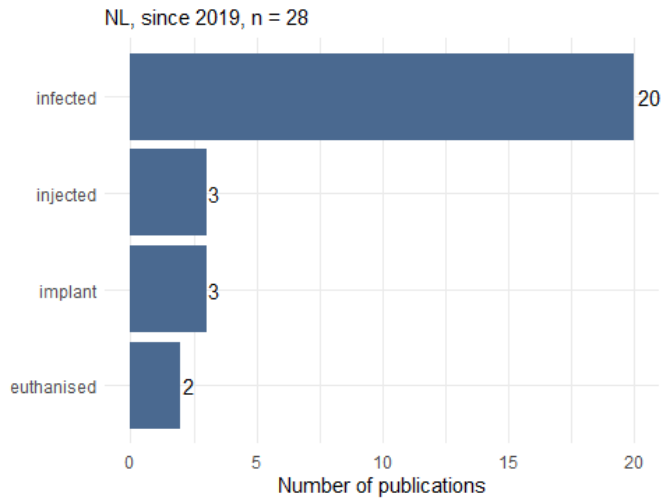



EU, since 1977, n = 479, NL in red
infected
injected
surgery
euthanised
implant
anaesthesia
transplant
irradiated
emotional
biopsy
37 %
8.1 %
3.9 %
6.1 %
11.1 %
28.6 %
20 %
0
50
100
150
Number of publications


EU, since 2019, n = 208, NL in red
infected
injected
surgery
euthanised
implant
anaesthesia
transplant
biopsy
infused
hypoglycemia
hemorrhage
emotional
electrical stimulation
28.2 %
4.7 %
10.5 %
18.8 %
0
20
40
60
Number of publications


worldwide, since 2019, n = 1773, NL in red
infected
injected
euthanised
surgery
implant
transplant
anaesthesia
irradiated
emotional
genetic modification
3.3 %
0.7 %
1.1 %
2.3 %
0
200
400
600
Number of publications

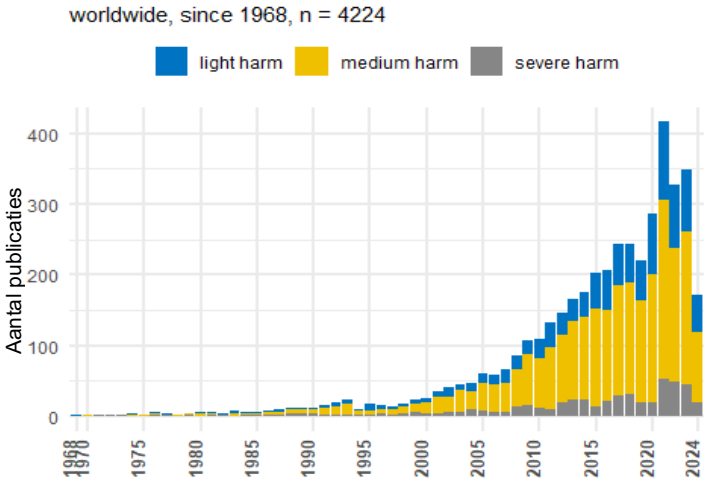

NL, since 1991, n = 86
infected
injected
transplant
implant
euthanised
surgery
irradiated
infused
61
11
4
3
3
2
1
1
0
20
40
60
Number of publications

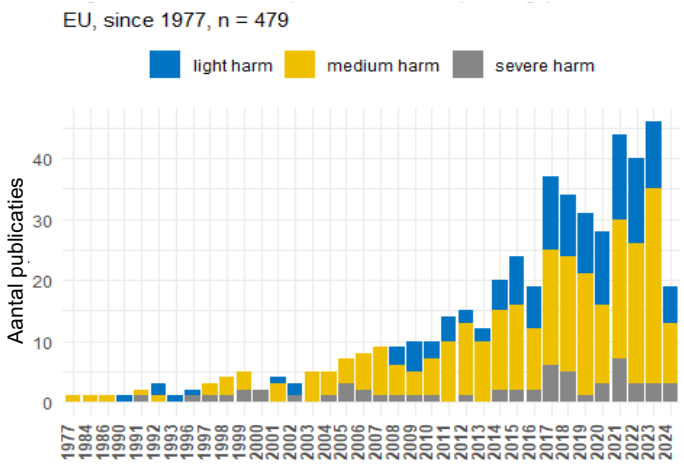

NL, since 2019, n = 28
infected
injected
implant
euthanised
20
3
3
2
0
5
10
15
20
Number of publications

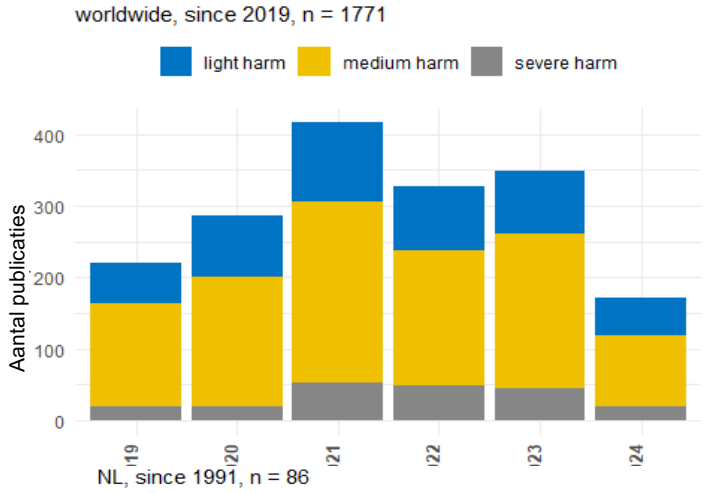
Mate van ongerief per jaar

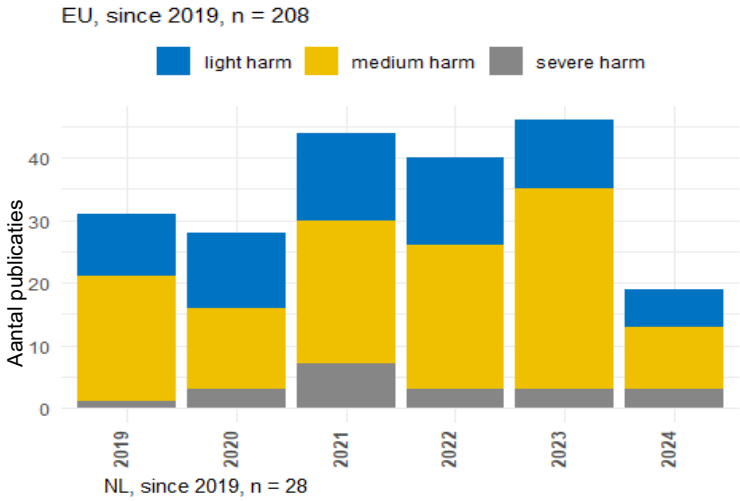
De meeste publicaties rapporteren een gemiddeld niveau van ongerief—dit gaat over infecties, injecties en algemene behandelingen die een nadelige invloed hebben op het welzijn van NHP's maar waarvan ze kunnen herstellen. Hoewel sommige studies het doden van het proefdier kunnen vereisen, lijkt dit volgens de gepubliceerde literatuur niet vaak te gebeuren.

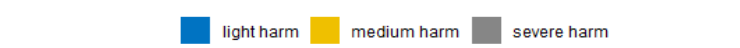
Filters: primate_used == "yes" & is_review == "FALSE" & primate_harm_grade != "no harm" & primate_harm_grade != "unknown" & source == "pdf"

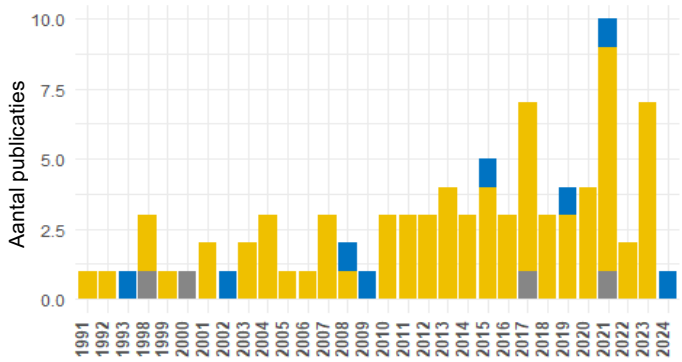


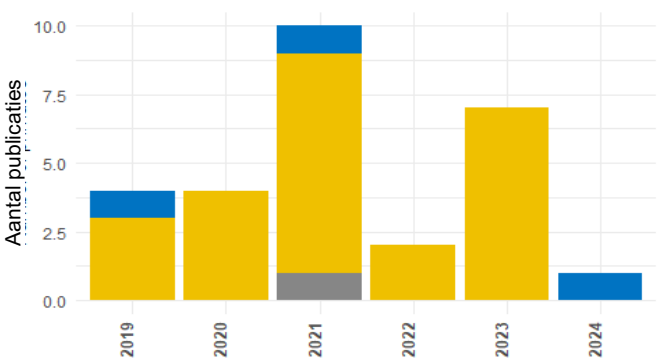








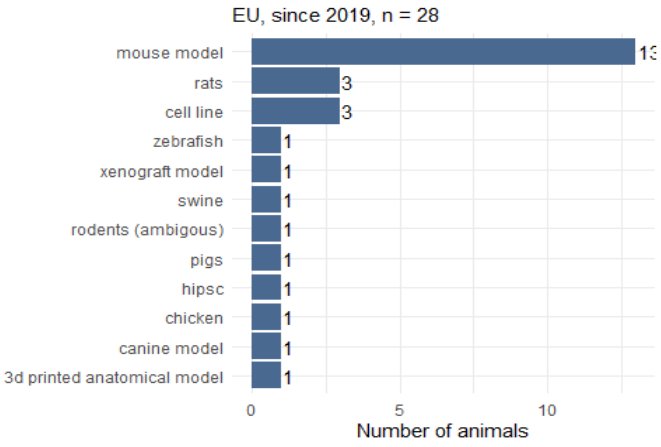


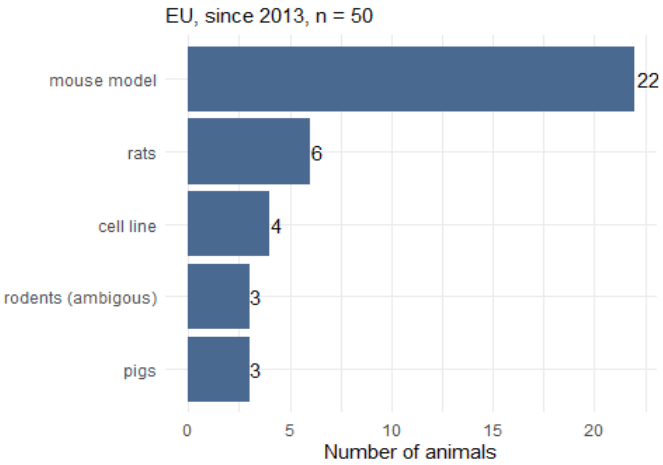


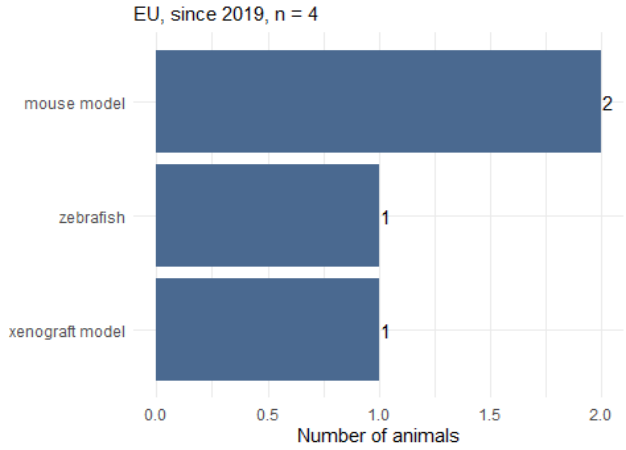
Is er sprake van veranderingen in het gebruik van andere proefdieren als gevolg van het verminderen van de inzet van NHP?

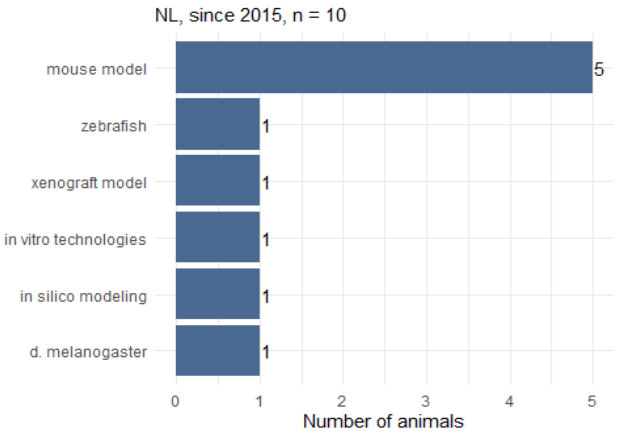
Auteurs zijn niet geneigd om alternatieven voor hun modellen in een manuscript te suggereren—dergelijke informatie is beter te vinden in reviews. Voor deze vraag hebben we studies geselecteerd die NHP's noemden maar niet op de NHP's experimenteerden. In deze publicaties werden knaagdieren het meest als proefdier gebruikt of voorgesteld als alternatief. Knaagdieren zijn veel gebruikte laboratoriumdieren en de huisvestingseisen ervan zijn aanzienlijk eenvoudiger dan die voor NHP's.

Filters: primate_alt != "unknown" & primate_alt != "No alternatives proposed"









Bijlage 2. Lijst geïnterviewden

De commissie is bijzonder geholpen door de gesprekken die zij met onderstaande deskundigen heeft gevoerd. Deze gesprekspartners dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van dit rapport.

1. Bailey, Jarrod: Director of Medical Research, Physicians Committee for Responsible Medicine
2. Bajramovic, Jeffrey: cellular biologist with expertise in in vitro/animal-free technology, director 3Rs Centre Utrecht
3. Beken, Sonja: Coordinator, Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP)
4. Bontrop, Ronald: directeur BPRC en afdelingshoofd Comparative Genetics & Refinement (thans gepensioneerd); emeritus hoogleraar Vergelijkende Immunogenetica van Primaten, Universiteit Utrecht
5. Bovenkerk, Bernice: universitair hoofddocent Animal Ethics**,** Wageningen Universiteit
6. Dogterom, Marileen: President Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen; hoogleraar Bionanoscience, TU Delft
7. Fentener van Vlissingen, Martje: oud-hoofd Erasmus Dierexperimenteel Centrum, Erasmus MC
8. Fouchier, Ron: hoogleraar Moleculaire Virologieën en Viroscience, adjunct afdelingshoofd Viroscience, Erasmus MC
9. Geijtenbeek, Theo: hoogleraar Immunology and Infectious Diseases, Amsterdam UMC
10. Gibbs, Sue: hoogleraar Skin and Mucosa Regenerative Medicine, Amsterdam UMC en ACTA
11. Guernina, Zakia: ad interim algemeen directeur, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
12. Ham, Marieke van: hoogleraar Biologische Immunologie, Universiteit van Amsterdam, Sanquin Bloedvoorziening en ImmuneHealthXL
13. Hellebrekers, Ludo: voorzitter Centrale Commissie Dierproeven
14. Hogervorst, Janneke: wetenschapsadviseur, PETA UK
15. Koopmans, Marion: Hoogleraar Virologie en afdelingshoofd Viroscience, Erasmus MC
16. Langermans, Jan: afdelingshoofd BPRC Animal Science Department (ASD) en Deputy Director BPRC; hoogleraar Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
17. Meer, van Peter: senior beoordelaar bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
18. Middeldorp, Jinte: Afdelingshoofd BPRC Neurobiology & Aging
19. Nolte, Martijn: Senior programma manager 'Meer kennis met minder dieren'**,** ZonMw
20. Prins, Jan-Bas: voormalig lid Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad); emeritus professor of Laboratory Animal Science, Leiden University
21. Programmamanager Personalised Health, Hollandbio
22. Project manager, Hollandbio
23. Rijn, Nicole van: afdelingshoofd BPRC Finance
24. Ritskes-Hoitinga, Merel: hoogleraar Evidence-Based Transitie Proefdiervrije Innovaties, Universiteit Utrecht
25. Roelfsema, Pieter: hoogleraar Cognitive Neuroscience of Brain Stimulation, Nederlands Herseninstituut (NIN)
26. Roestenberg, Meta: hoogleraar humane modellen voor vaccin ontwikkeling, Leids Universitair Medisch Centrum
27. Salvatori, Daniela: professor Comparative Anatomy and Physiology, hoofd afdeling Anatomy and Physiology, voorzitter TPI Utrecht, Universiteit Utrecht. Scientific Director a.i. CPBT

28. Schuurman, Rick: hoogleraar Neurodegeneration, Systems & Network Neuroscience, Amsterdam UMC
29. Smid, Henk: voorzitter Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad)
30. Teunis, Marc: Associate Lector, Data Science in Life Sciences & Chemistry, Hogeschool Utrecht
31. Vermeire, Theo: toxicoloog, RIVM (thans gepensioneerd)
32. Via, Laura: Associate Staff Scientist, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
33. Weijers, Debby: directeur Proefdiervrij
34. Wezel, Richard van: hoogleraar Visual Neuroscience, Radboud Universiteit; Director of Health OnePlanet Research Center, Donders Centre for Neuroscience
35. Wolthers, Katja: senior clinical virologist MD PhD, consultant and PI 'Molecular Epidemiology and Pathogenesis of Human Picornaviruses', Amsterdam UMC
36. Zeeuw, Chris de: hoogleraar Neurosciences en Afdelingshoofd Department of Neuroscience**,** Erasmus MC & principal investigator, Netherlands Institute for Neuroscience, KNAW
37. Zeldenrust, Fleur: associate professor Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit

Bijlage 3. Deelnemers consultaties

De commissie is bijzonder geholpen door de twee consultatie-bijeenkomsten die zij met onderstaande deskundigen heeft gehad. De deelnemers aan deze consultaties dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van dit rapport.

Deelnemers consultatie NAM-onderzoekers

1. Beekman, Jeffrey: hoogleraar Cellular Disease Models, UMC Utrecht
2. Gibbs, Sue: hoogleraar Skin and Mucosa Regenerative Medicine, Amsterdam UMC
3. Heine, Vivi: hoogleraar Human Model Systems, Amsterdam UMC & Vrije Universiteit Amsterdam
4. Lammertse, Hanna: Project Leader hiPSC & Organ-on-Chip Centre, Leiden UMC & Manager Infrastructure, Institute for human Organ and Disease Model Technologies (hDMT)
5. Ritskes-Hoitinga, Merel: hoogleraar Evidence-Based Transitie Proefdiervrije Innovaties, Universiteit Utrecht
6. Teunis, Marc: Associate Lector, Data Science in Life Sciences & Chemistry, Hogeschool Utrecht

Deelnemers maatschappelijke consultatie

1. Bertens, Peter: Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
2. Boon, Luuk-Jan: voormalig directeur Oogverenging
3. Burgers, Anne: adviseur wetenschap en innovatie, Stichting Proefdiervrij
4. Hogervorst, Janneke: PETA UK
5. Nolte, Martijn: op persoonlijke titel, ervaring inbrengend van ZonMw
6. Saaltink, Dirk-Jan: senior medewerker Kennis & Innovatie Hersenstichting
7. Smit, Cees: VSOP—Patiëntenkoepel voor zeldzame en genetische aandoeningen

Bijlage 4. Historische context

Proefdieronderzoek, waaronder dat op niet-humane primaten (NHP), is pas met de introductie van de Wet op de dierproeven (Wod) in 1977 gereguleerd. Daar is een lange geschiedenis en discussie aan vooraf gegaan, waarin een bredere ontwikkeling van de dierethiek in de maatschappij en wetgeving heeft plaatsgevonden. Dat begon in 1881, toen voor het eerst in het parlement werd besproken of dierenmishandeling strafbaar gesteld moest worden. Dit leidde tot de volgende bepaling die in het Wetboek van Strafrecht is opgenomen:

> *'Hij die opzettelijk en wederrechtelijk eenig goed dat geheel of ten deele aan een ander toebehoort vernielt, beschadigt, onbruikbaar maakt of wegmaakt, wordt gestraft met gevangenisstraf van ten hoogste twee Jaren of geldboete van ten hoogste drie honderd gulden. Gelijke straf wordt toegepast op hem, die opzettelijk en wederrechtelijk een dier dat geheel of ten deele aan een ander toebehoort doodt, beschadigt, onbruikbaar maakt of wegmaakt.'*[254]

Om te voorkomen dat geoorloofde handelingen onder de werking van deze strafbepalingen zouden komen te vallen, werd besloten dat alleen het "opzettelijk wreed" behandelen van dieren strafbaar zou zijn.[255] De wetgever wilde hiermee voorkomen dat rechtmatige handelingen waarbij dierenleed wordt toegebracht onder de strafbaarstelling zouden vallen. Bij deze handelingen werd vooral gedacht aan veterinaire handelingen, maar ook het gebruik van proefdieren valt hieronder. Ook valt op dat het hier niet gaat om de intrinsieke waarde van het dier, maar om het toebrengen van leed aan een dier in bezit van een ander.[256] Proefdieren werden buiten de werking van het verbod op dierenmishandeling gehouden, omdat volgens de wetgever deze dieren aan de zorg van onderzoekers toevertrouwd konden worden.[257]

Uit de parlementaire behandeling van het verbod in 1880 blijkt dat de regering wel is verzocht om tot een wettelijke regeling van 'vivisectie' te komen. In 1883 verzocht de toenmalige Minister van Binnenlandse Zaken aan de KNAW om een onderzoek te doen naar vivisectie op de universiteiten. Het resultaat was dat er geen signalen waren van misbruik. In 1885 vroeg de minister aan de geneeskundige faculteiten of zij reden zagen om net als in Duitsland een regeling van vivisectie in te voeren. De faculteiten waren over het algemeen van mening dat dit onnodig was en belemmerend kon werken op het wetenschappelijk onderzoek.[258]

In 1907 is er voor het eerst een staatscommissie ingesteld die de vraag werd voorgelegd of een wettelijke regulering van proefdieronderzoek gewenst is. Dit leidde tot een uitvoerige rapportage, waarin werd aanbevolen om tot een vergunningstelsel te komen met wettelijke voorschriften die een goede behandeling van dieren moest waarborgen. Maar van een regeling kwam het uiteindelijk niet. Het onderzoek gaf destijds aanleiding tot stevige kritiek vanuit de medische hoek. Men las in het rapport een kritiek op hoe proefdieronderzoek op dat moment werd uitgevoerd en voelde zich genoodzaakt om te wijzen op de grote verdiensten van de dierproeven voor de wetenschap. Ook was men van oordeel dat, waar in het buitenland de vivisectie wettelijk was geregeld en aan banden

[254] Wetboek van Strafrecht, art. 254.
[255] Michiels van Verduijnen, *Eenige opmerkingen over dierenmishandeling naar aanleiding van de artikelen 254, 350 en 455 van het nieuwe wetboek van strafrecht.*
[256] Smidt, *Geschiedenis van het wetboek van strafrecht : volledige verzameling van regeeringsontwerpen, gewisselde stukken, gevoerde beraadslagingen, enz.*
[257] Bordes, 'Dieren in het geding Een juridisch-historische analyse van het verbod op dierenmishandeling'.
[258] Freriks e.a., 'Noodzakelijk kwaad: Evaluatie van de Wet op dierproeven'.

gelegd, het wetenschappelijk onderzoek daarvan de terugslag had ondervonden. [259] De onderzoekers van de evaluatie van de Wod in 2005 merkten op dat het argument dat regels voor proefdieronderzoek de wetenschap zouden belemmeren, tot op de dag van vandaag wordt ingebracht tegen nieuwe wetgeving om proefdieronderzoek te reguleren.

In 1920 is de strafbaarstelling van dierenmishandeling herzien en vervangen door een nieuwe strafmaat en delictsomschrijving:

> *"Met gevangenisstraf van ten hoogste zes maanden of geldboete van ten hoogste driehonderd gulden wordt gestraft: 1º. hij die, zonder redelijk doel of met overschrijding van hetgeen ter bereiking van zoodanig doel toelaatbaar is, opzettelijk aan een dier pijn of letsel veroorzaakt of de gezondheid van een dier benadeelt"*

Het criterium van 'opzettelijkheid' van de oude bepaling bleek in de praktijk moeilijk te bewijzen. Het criterium 'redelijk doel' is aan de nieuwe bepaling toegevoegd, waardoor de rechter nu werd gedwongen tot het maken van een belangenafweging. Hierdoor zouden in elk geval theoretisch gezien meer handelingen strafbaar worden. Proefdieren vielen wederom nog niet onder de reikwijdte van de wet, maar het is wel illustratief voor de ontwikkelingen in de ethiek ten aanzien van ons gedrag ten opzichte van dieren.

In 1933 werd opnieuw gesproken over mogelijke regulering van proefdieronderzoek. De Minister van Binnenlandse zaken schreef over klachten over de uitvoering van vivisectie, naar aanleiding waarvan de Gezondheidsraad een commissie had ingesteld om dit onderwerp opnieuw te onderzoeken. Ook deze commissie meende dat regelgeving gewenst was en adviseerde een vergunningstelsel voor proefdieronderzoek. Dit heeft echter niet geleid tot nieuwe wetgeving. Overigens heeft een adviescommissie van de Gezondheidsraad later in 1954 een rapport uitgebracht met heel andere conclusies. Deze commissie zag geen grond voor een wettelijke regeling en achtte de gevolgen voor de wetenschap te groot, waardoor zij het afraadde om proefdieronderzoek te reguleren. Echter, de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Volksgezondheid vond toch aanleiding om te overwegen om tot een vergunningstelsel te komen, met registratie en inspectie. Daarvoor zou nader onderzoek nodig zijn.

In 1955 werd een wetsvoorstel voor een nieuwe Wet op de dierenbescherming in behandeling gekomen. Eén van de onderdelen van dit wetsvoorstel was om te komen tot een wettelijke regeling ten aanzien van het gebruik van proefdieren. Ook zou er bijvoorbeeld een Raad voor de Dierenbescherming in het leven worden geroepen en werden legbatterijen voor kippen verboden. Tijdens de parlementaire behandeling van de wet, die zes jaar duurde, is er veel geschrapt. Er kwam geen Raad voor de Dierenbescherming en legbatterijen werden niet verboden. Over het gebruik van proefdieren werd zelfs nauwelijks gesproken omdat de regering, volgens eigen zeggen, niet over de informatie over dit onderwerp beschikte.[260] De regering overwoog dat het nuttig zou zijn om eerst te onderzoeken welke ervaringen bestaan in landen die al wel dergelijke regelingen hebben (Engeland en Duitsland). In 1961 is deze toezegging herhaald, wat heeft geleid tot het instellen van een interdepartementale werkgroep die onderzoek heeft gedaan naar proefdieronderzoek in Nederland. Na het publiceren van een landelijke enquête in 1964, publiceerde de werkgroep in 1966 een rapport. Dit rapport onderschreef de noodzaak van dierproeven, maar achtte regulering nodig om doelmatig gebruik en goede verzorging van proefdieren te stimuleren en excessen te voorkomen. Er zou een vergunningstelsel moeten worden ingevoerd, waarop zou moeten worden toegezien door een inspectie. Dit rapport ligt uiteindelijk

[259] Staatssecretaris van Sociale Zaken en Volksgezondheid, 'Memorie van toelichting - Wijziging van de Wet op de dierproeven'.
[260] Bordes, 'Dieren in het geding Een juridisch-historische analyse van het verbod op dierenmishandeling'.

ten grondslag aan het wetsontwerp van de Wet op de dierproeven, dat in 1970 is ingediend bij de Tweede Kamer.[261]

Wet op de dierproeven en de eerste dierproevenrichtlijn (1977-2010)

De eerste Wet op de dierproeven is in 1977 in werking getreden, en creëerde een wettelijk kader voor het uitvoeren van dierproeven. Dierproeven werden voor het eerst onderworpen aan regels en voorschriften om dierenwelzijn te waarborgen. De wet vereiste dat onderzoekers een vergunning verkregen voordat ze dierproeven mochten uitvoeren. Deze vergunningen werden alleen verleend als aan bepaalde voorwaarden werd voldaan, zoals het minimaliseren van het aantal gebruikte dieren en het minimaliseren van het leed van de dieren. Hierop werd toegezien door inspecties. De wet legde ook nadruk op ethische overwegingen bij het uitvoeren van dierproeven. Onderzoekers werden aangemoedigd om alternatieve methoden te overwegen en om dierenwelzijn zo veel mogelijk te waarborgen.

In 1986 is de Europese Richtlijn 86/609/EEG aangenomen om de verschillen tussen de lidstaten met betrekking tot de bescherming van dieren, die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt, weg te nemen. Dit heeft geleid tot een herziening van de Wod, waaronder de introductie van het verplichte advies van een DEC voor het uitvoeren van een dierproef en de aanscherping van het vergunningenstelsel. DEC's zijn belast met het beoordelen van de ethische aspecten van voorgenomen dierproeven en het verstrekken van advies over de geschiktheid en ethische aanvaardbaarheid van de voorgestelde dierproeven.

In de evaluatie van de Wod uit 2005 onderschreven de onderzoekers het belang van de ethische toetsing door de DEC's, maar werd ook gesteld dat het systeem verre van perfect was. Zo viel de besluitvorming rondom de vergunningen niet onder de Algemene wet bestuursrecht en was er onvoldoende handhavingsstructuur. Ook concludeerden de onderzoekers dat de intrinsieke waarde van het dier geen zelfstandig afwegingscriterium is voor de ethische toetsing. De DEC's richten zich in de toetsing slechts op vermindering, verfijning of vervanging (3V's).[262]

De Wod is meerdere malen aangepast voorafgaand aan de stelselwijziging in 2014. Een belangrijke wijziging van de Wod vond plaats in 1997. Het is sindsdien in principe in Nederland verboden om dierproeven voor cosmetische doeleinden uit te voeren. Wilde dieren en huisdieren mogen ook niet meer worden gebruikt als proefdier. In het najaar van 2003 is een verbod op proeven op mensapen opgenomen in de Wod. Nederland was het laatste land in de EU waar nog proeven op mensapen werden uitgevoerd. In andere landen binnen de EU werd al sinds 1999 geen onderzoek meer gedaan op mensapen. De EU ban op onderzoek met mensapen is officieel pas in 2010 gekomen, vastgelegd in EU Directive 2010/63/EU.

Nieuwe dierproevenrichtlijn en stelselwijziging (2010-2014)

In 2010 trad de Europese Richtlijn 2010/63/EU in werking. Deze richtlijn had als doel om het niveau van proefdierbescherming in de hele EU te borgen (door toepassing van de 3V's). Daarnaast was het doel om de verschillen in de wet- en regelgeving tussen de Europese lidstaten voor wat betreft het reguleren van proefdieren en dierproeven grotendeels weg te nemen (*level playing field*). Een richtlijn heeft echter geen rechtstreekse werking, maar moet nog door de lidstaten in nationale wetgeving worden omgezet. Ook hebben lidstaten op sommige punten beleidsvrijheid om een

[261] Staatssecretaris van Sociale Zaken en Volksgezondheid, 'Memorie van toelichting - Wijziging van de Wet op de dierproeven'.
[262] Dit evaluatieonderzoek werd begeleid door ZonMW; zie voor samenvattende conclusies ook: Staatssecretaris van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Memorie van toelichting - Wijziging van de Wet op de dierproeven.

eigen invulling te geven aan de richtlijn, of om op bepaalde punten strenger te zijn dan de richtlijn voorschrijft. Daardoor blijven er binnen de EU verschillen ten aanzien van proefdierregulering.

De richtlijn is in Nederland geïmplementeerd in de Wet op de dierproeven in 2014. Hierdoor is het vergunningstelsel ingrijpend gewijzigd. Niet langer moest een vergunning worden aangevraagd bij één van de DEC's, maar bij een nieuw ingestelde centrale vergunningsautoriteit, de CCD. De DEC's kregen voortaan 'slechts' een adviserende rol. Ook werd het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) opgericht als onderdeel van de herziene Wod. Dit onafhankelijke adviesorgaan heeft de taak om de regering en de CCD te adviseren.

Ten opzichte van de oude dierproevenrichtlijn werd ook de werkingssfeer van de wetgeving uitgebreid. Naast gewervelde dieren worden voortaan ook koppotigen (octopussen en inktvissen) binnen de werkingssfeer van de richtlijn gebracht. Er zijn wetenschappelijke aanwijzingen dat koppotigen pijn, lijden, angst en blijvende (mentale) schade kunnen ondervinden. De richtlijn introduceert ook de huidige strikte voorschriften ten aanzien van het gebruik van NHP's in proefdieronderzoek.

Nederlandse ambities rondom proefdiervrije alternatieven (2014-heden)

Nederland heeft sinds de herziening van de Wod in 2014, naar aanleiding van de nieuwe dierproevenrichtlijn, grote ambities uitgesproken ten aanzien van het uitfaseren van dierproeven. In 2016 sprak toenmalig staatssecretaris Van Dam namens het kabinet de ambitie uit dat Nederland in 2025 koploper zou zijn in proefdiervrije innovatie. In dit kader heeft het NCad het advies Transitie naar proefdiervrij onderzoek uitgebracht.[263]

Sinds 2017 bestaat het programma Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI), dat de Nederlandse beleidsambities moet ondersteunen. TPI is opgericht onder de vlag van het ministerie van LVVN (voorheen LNV), en verschillende belanghebbende organisaties (waaronder ministeries en kennisinstituten) werken in het programma samen aan projecten om proefdiervrije innovatie te bevorderen. Het programma richt zich op verschillende aspecten, waaronder onderzoek en ontwikkeling van alternatieve methoden, kennisdeling en samenwerking. Het NCad en TPI hebben ook de ontwikkeling van zogenaamde streefbeelden gestimuleerd. Een streefbeeld is een document waarin een wetenschapsveld de ambitie beschrijft om tot proefdiervrije innovaties te komen.

In de Tweede Kamer is proefdieronderzoek en proefdiervrije innovatie sterk onder de aandacht gebleven. In 2017 vond ook verkennend onderzoek door het Rathenau Instituut plaats, dat resulteerde in het rapport 'Van 'Aap naar Beter '.[264] Aanleiding voor deze verkenning was de wens van de Tweede Kamer om zo snel mogelijk te komen tot een afbouw naar nul van het aantal proeven met NHP's in Nederland. In 2019 is daarnaast een motie aangenomen, die aanspoorde om de transitie naar proefdiervrije innovatie te versnellen.

In 2020 werden Nederland en de rest van de wereld getroffen door de coronapandemie. Onderzoek op NHP's speelde een belangrijke rol bij de ontwikkeling van vaccins, waardoor het wetenschappelijke belang van het onderzoek op proefdieren in het algemeen en NHP's in het bijzonder nog eens extra onder de aandacht kwam. Tegelijkertijd wordt door de Nederlandse

[263] NCad, 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie'.
[264] Rathenau Instituut, 'Van Aap naar beter. Een verkenning en dialoog over proeven met apen.'

regering het belang van de transitie naar proefdiervrije alternatieven blijvend onderschreven, mede naar aanleiding van voornoemde Kamermotie. In 2020 is besloten om het programma TPI te verlengen en te intensiveren.[265]

[265] Kamerstukken, 2019, 32336-102 Motie van het lid De Groot over de transitie naar proefdiervrije innovatie bevorderen

Bijlage 5. Opdracht aan de commissie

De opdracht aan de NHP Onderzoekscommissie vloeit voort uit de op 24 november 2022 unaniem door de Tweede Kamer aangenomen motie van het lid Wassenberg.[266] De minister van OCW heeft op 6 juli 2023 in een kamerbrief uiteengezet hoe hij aan deze motie invulling zou gaan geven.[267] Op 5 december 2023 heeft de minister het besluit getekend waarmee de commissie werd ingesteld; dit besluit is gepubliceerd in de Staatscourant op 5 februari 2024.[268]

Motie lid Wassenberg c.s., 24 november 2022

De Kamer,

gehoord de beraadslaging,

constaterende dat de Kamer proeven op niet-humane primaten zo snel mogelijk, en veilig, naar nul wil afbouwen (unaniem aangenomen motie 32 336, nr. 57 van de leden Van Dekken en Heerema);
constaterende dat de Minister van OCW de 40% reductie van het aantal dierproeven op apen de eerste stap noemde in de uitvoering van die motie (32 336, nr. 72);

constaterende dat de reductie in 2025 gerealiseerd moet zijn;

verzoekt de regering om in de loop van 2023 de opdracht te geven tot een onderzoek naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten verder te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, conform de wens van de Kamer (zoals verwoord in motie 32 336, nr. 57);

verzoekt de regering dit onderzoek te laten uitvoeren door onafhankelijke deskundigen,

en gaat over tot de orde van de dag.

Wassenberg
Van der Woude
De Hoop
Beertema
Kwint
Sylvana Simons
Dassen
Van Baarle
Van der Plas
Omtzigt
Westerveld
Van der Molen
Bisschop
Segers

[266] Tweede Kamer, Motie van het lid Wassenberg c.s. over een onderzoek naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten verder te verlagen.
[267] Minister van OCW, Voortgang onderzoek verdere verlaging proeven op niet-humane primaten (motie Wassenberg c.s.).
[268] Minister van OCW, Instellingsbesluit Commissie onderzoek niet-humane primaten.

Van der Laan
Pouw-Verweij
Gündoğan
Den Haan
Dekker
Van Haga

Kamerbrief, 6 juli 2023

De voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

Onderzoek en Wetenschapsbeleid
Rijnstraat 50
Den Haag
Postbus 16375
2500 BJ Den Haag
www.rijksoverheid.nl

Datum 6 juli 2023
Betreft Voortgang onderzoek verdere verlaging proeven op niet-humane primaten (motie Wassenberg c.s.)

Onze referentie
38591292

Tijdens de begrotingsbehandeling van het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) van 24 november jl. is de motie van het lid Wassenberg c.s.[269] met algemene stemmen aangenomen. In deze motie wordt de regering verzocht om in 2023 een onderzoek uit te zetten naar de mogelijkheid tot verdere verlaging van het aantal proeven op niet-humane primaten. In deze brief informeer ik uw Kamer over de wijze waarop ik invulling zal gaan geven aan deze motie.

Invulling van het onderzoek
De hoofdvraag van het onderzoek luidt als volgt: wat zijn de mogelijkheden voor het verder verlagen van het aantal proeven op niet-humane primaten, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Hierbij vraag ik in te gaan op welk type onderzoek met niet-humane primaten nodig blijft ten behoeve van de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en onder welke omstandigheden dit in de toekomst verder kan worden afgebouwd. Ook vraag ik in te gaan of en hoe de rest van het onderzoek met niet-humane primaten zo snel mogelijk naar nul kan worden afgebouwd. Ik vraag nadrukkelijk niet om een beleidsadvies, maar om een onderzoek naar wat kan en niet kan.

Om antwoord te geven op de hoofdvraag zal ik verzoeken om een onderzoek bestaande uit drie delen. Als eerste moet een gedeeld beeld worden verkregen dat als uitgangspunt voor de rest van het onderzoek kan dienen. Definities, cijfers en feiten – zoals aantallen proeven op niet-humane primaten, voor welke onderzoeksdoeleinden, en (internationale) trends en ontwikkelingen – moeten hierbij in kaart worden gebracht. In deze fase moet ook duidelijkheid komen over “levensbedreigende ziekte" als afbakeningscriterium. Er bestaan namelijk ziektes die bij een persoon zonder comorbiditeit niet levensbedreigend zijn, maar dat wel kunnen zijn bij (zeer) kwetsbare patiënten. Daarnaast bestaan er aandoeningen die weliswaar niet levensbedreigend zijn, maar wel een ingrijpende impact kunnen hebben op het welzijn van patiënten en hun omgeving.

[269] Kamerstuk: 2022D49960.

Het tweede deel van het onderzoek zal ingaan op de mogelijkheden voor verdere verlaging van het aantal proeven met niet-humane primaten in Nederland. Of en hoe dit op een veilige en snelle manier kan moet duidelijk worden. Ik zou graag zien dat er wordt gekeken naar andere manieren waarop huidig onderzoek met niet-humane primaten kan worden uitgevoerd. Daarbij wil ik niet alleen laten kijken naar vervanging, vermindering en verfijning, maar ook de potentie van alternatieve technologieën, zoals *organ on a chip* en *organoïden,* laten verkennen en meewegen in het onderzoek.

In deze fase van het onderzoek is het van belang dat de haalbaarheid en de effecten van de verschillende mogelijkheden breed in kaart worden gebracht. Gedacht kan worden aan de effecten op de wetenschap en het fundamenteel onderzoek, de innovatiekracht van Nederland en het aantal niet-humane primaten en hun welzijn in Nederlands, Europees en internationaal perspectief. Internationale ontwikkelingen zijn relevant voor dit onderzoek. Ik wil daarom ook laten kijken naar de strategische Europese autonomie en (vermindering van de) afhankelijkheid van andere landen daar waar het bijvoorbeeld gaat om vaccinontwikkeling.

Naar verwachting levert het onderzoek verschillende scenario's op met wetenschappelijke, ethische, juridische, economische, internationale en maatschappelijke implicaties. Zoals gezegd moet het vraagstuk van afbouw van onderzoek met niet-humane primaten worden geplaatst in een internationale context. Daarom zal de derde en laatste fase van het onderzoek bestaan uit een review door internationale experts. Met de review wordt tevens de kwaliteit en onafhankelijkheid van het onderzoek geborgd.

Uitvoering en begeleiding van het onderzoek
In verband met een zorgvuldige en onafhankelijke aanpak van het onderzoek, stel ik een evenwichtige commissie in van deskundigen met verschillende expertises. Als commissievoorzitter zal ik iemand benoemen die aantoonbaar onafhankelijk kan handelen en daarmee niet direct gelieerd is aan het biomedische onderzoeksveld, proefdieren of proefdiervrije alternatieven. Naast bestuurlijke ervaring, dient de beoogd voorzitter ook ruime ervaring te hebben met het maatschappelijke debat en de politieke oordeelsvorming over vraagstukken die samenhangen met wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen.

De commissie als geheel moet aantoonbaar voldoende bekend zijn met ethische aspecten van de wetenschap en/of (dier)ethiek; (bio)medische wetenschappen en het gebruik van dierproeven; alternatieve technologieën; infectieziekten; en levensbedreigende ziekten. Hierbij zal ik ook rekening houden met de onafhankelijkheid van de deskundigen in relatie tot onderzoek met niet-humane primaten, de betrokkenheid van beoogde commissieleden bij de transitie naar proefdiervrije innovatie, en de leeftijdsopbouw in de commissie. De commissie zal worden ondersteund en ontzorgd door een adviesbureau.

Het ministerie van OCW is de opdrachtgever van het onderzoek. Vanwege de betrokkenheid van meerdere ministeries bij het dossier dierproeven en de transitie naar proefdiervrije innovaties wordt onder voorzitterschap van OCW een brede klankbordgroep ingericht met deelname van de meest betrokken ministeries, ZonMw en NWO. De klankbordgroep zal tevens worden betrokken bij de beleidsreactie na afloop van het onderzoek.

Vervolgproces
Mijn streven is om gedurende de zomer de commissie in te stellen. Tegelijkertijd wordt een onderzoeksbureau aangesteld dat de commissie zal ondersteunen. Het onderzoek kan vervolgens

in het najaar van 2023 van start gaan. Het doel is de uitkomsten van het onderzoek en de review door internationale experts uiterlijk eind 2024 met uw Kamer te delen.

De minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap,

Robbert Dijkgraaf

Instellingsbesluit, 5 december 2023

Hieronder worden de inhoudelijk belangrijkste artikelen uit het instellingsbesluit gereproduceerd. Het volledige besluit bevat nog de belangenverklaringen van de commissieleden.

(...)

Artikel 2. Commissie onderzoek niet-humane primaten

1. Er is een commissie onderzoek niet-humane primaten.
2. De commissie heeft tot taak een onderzoek uit te voeren naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten verder te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.
3. De commissie brengt hierover uiterlijk november 2024 een rapport uit aan de minister.

Artikel 3. Nadere uitwerking van taken commissie

5. De commissie zorgt voor een afbakening van de begrippen 'levensbedreigende ziekte' en 'infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt'.
6. De commissie onderzoekt welk wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten nodig is ten behoeve van de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en onder welke omstandigheden dit onderzoek in de toekomst verder kan worden afgebouwd.
7. De commissie onderzoekt de mogelijkheden hoe het overige wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten zo snel mogelijk naar nul kan worden afgebouwd.
8. De commissie brengt de mogelijkheden, zoals genoemd in voorgaand lid, met verschillende scenario's in kaart, waarbij wordt ingegaan op de wetenschappelijke, ethische, juridische, economische, internationale en maatschappelijke implicaties.

Artikel 4. Samenstelling, benoeming en ontslag

1. De commissie bestaat uit één voorzitter en acht andere leden.
2. De voorzitter en de overige leden worden door de minister benoemd voor een periode van 15 maanden, met de mogelijkheid tot verlenging.
3. De voorzitter en de overige leden informeren de minister voorafgaand aan het lidmaatschap over relevante hoofd- of nevenfuncties en relevante zakelijke relaties. Bij verandering van hoofd- of nevenfuncties of het aangaan van bepaalde relaties door de voorzitter en de overige leden kan de minister het lidmaatschap van de commissie heroverwegen.
4. De voorzitter en overige leden brengen op persoonlijke titel hun kennis en ervaring in en treden niet op als vertegenwoordiger van een specifieke belangengroep.
5. De voorzitter en overige leden kunnen op eigen verzoek of wegens ongeschiktheid, onbekwaamheid of andere zwaarwegende gronden worden geschorst of ontslagen door de minister.
6. Bij tussentijds vertrek van een lid kan de minister een ander lid benoemen.

Artikel 5. Leden

1. Met ingang van 15 november 2023 worden, voor de periode tot 15 februari 2025, tot lid van de commissie benoemd:
    a. Prof. dr. ir. W.E. (Wiebe) Bijker, tevens voorzitter;
    b. Prof. dr. A. (Annemieke) Geluk;
    c. Prof. dr. W.A (Pim) van Gool;
    d. Dr. L. (Lotte) Krabbenborg;
    e. Prof. dr. H.G.M. (Bert) Leufkens;
    f. Prof. dr. F.L.B. (Franck) Meijboom;
    g. Prof. dr. C.L. (Christine) Mummery;

h. Prof. dr. C.P. (Chantal) Rovers;
i. Dr. F.M.S. (Femke) de Vrij.

2. Een lijst met de relevante hoofd- of nevenfuncties en relevante zakelijke relaties van de in het eerste lid bedoelde leden is opgenomen in een bijlage bij dit besluit.

Artikel 6. Ondersteuning commissie

1. De minister draagt zorg voor een secretariaat ten behoeve van de praktische ondersteuning van de commissie.
2. De minister draagt zorg voor onderzoeksondersteuning ten behoeve van de inhoudelijke onder-steuning van de commissie.
3. Het secretariaat en de onderzoeksondersteuning is voor de uitvoering van haar taak uitsluitend verantwoording schuldig aan de voorzitter van de commissie.

Artikel 7. Werkwijze commissie

1. De commissie maakt bij de uitvoering van haar taken zoveel mogelijk gebruik van reeds bestaande rapporten en onderzoeken.
2. De voorzitter rapporteert periodiek aan de minister over de voortgang.
3. De commissie stelt haar eigen werkwijze vast, waarbij rekening wordt gehouden met het voor-komen van (de schijn van) belangenverstrengeling gedurende de gehele looptijd van de commis-sie.
4. De commissie kan zich door andere personen laten bijstaan voor zover dat voor de vervulling van haar taak nodig is.

Artikel 8. Instellingsduur

De commissie wordt met ingang van 15 november 2023 ingesteld voor de duur van 15 maanden.

Artikel 9. Informatieplicht

De commissie verstrekt aan de minister desgevraagd de door de minister gewenste inlichtingen. De minister kan inzage vorderen van zakelijke gegevens en bescheiden, voor zover dat voor de vervulling van de taak van de minister redelijkerwijs nodig is.

(...)

Bijlage 6. Interdepartementale klankbordgroep

Het ministerie van OCW is de opdrachtgever van het onderzoek. Vanwege de betrokkenheid van meerdere ministeries bij het dossier dierproeven en de transitie naar proefdiervrije innovaties wordt onder voorzitterschap van OCW een brede klankbordgroep ingericht met deelname van de meest betrokken ministeries, en NWO. De klankbordgroep zal tevens worden betrokken bij de beleidsreactie na afloop van het onderzoek.

De Interdepartementale klankbordgroep NHP bestond uit vertegenwoordigers van

- Ministerie van OCW (voorzitter)
- Ministerie van LNV /LVVN
- Ministerie van VWS
- Ministerie van IenW
- NWO
- ZonMw

Het Ministerie van EZ heeft steeds de agenda en vergaderstukken ontvangen maar niet aan alle bijeenkomsten deelgenomen.

De Interdepartementale klankbordgroep NHP is zes keer bijeengekomen.

Bijlage 7. Procesbeschrijving internationale peer review

1) Doel van de review:

Het doel is om de kwaliteit te toetsen van het wetenschappelijke rapport dat wordt opgesteld door de Commissie Bijker over onderzoek met niet-humane primaten (NHP). Daarvoor is appreciatie en kritische feedback nodig die verwerkt kan worden tot een sterker rapport.

2) Instellingsbesluit Commissie Bijker:

- De Commissie zorgt voor een afbakening van de begrippen 'levensbedreigende ziekte' en 'infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt'.
- De Commissie onderzoekt welk wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten nodig is ten behoeve van de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en onder welke omstandigheden dit onderzoek in de toekomst verder kan worden afgebouwd.
- De commissiecommissie onderzoekt de mogelijkheden hoe het overige wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten zo snel mogelijk naar nul kan worden afgebouwd.
- De Commissie brengt de mogelijkheden, zoals hiervoor genoemd, met verschillende scenario's in kaart, waarbij wordt ingegaan op de wetenschappelijke, ethische, juridische, economische, internationale en maatschappelijke implicaties.

3) Toetsing kwaliteit NHP-rapport:

Referenten wordt gevraagd om de kwaliteit te beoordelen en feedback te geven op analyse en argumentatie in het rapport en met name op de volgende punten:

(1) Stand van zaken dierproeven: heeft de commissie een goed beeld gegeven van de Nederlandse en internationale trends en ontwikkelingen over dierproeven met niet-humane primaten (NHP)?

(2) Ethisch debat: heeft de commissie een duidelijk beeld van het ethische debat en de ethische kaders binnen de Nederlandse context gegeven? Is er ook duidelijkheid over de afbakening van de begrippen "levensbedreigende ziekte" en "infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt"?

(3) Belang NHP-onderzoek: heeft de commissie duidelijk in kaart gebracht welk onderzoek met niet-humane primaten nog nodig is ten behoeve van de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen?

(4) Vervanging/afbouw: is er duidelijk inzicht gegeven in de mogelijkheden en haalbaarheid van het verlagen en/of geheel afbouwen van het overige wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten, en de randvoorwaarden waar aan moet worden voldaan om die afbouw te bereiken? Heeft de commissie in dit verband de potentie van innovaties (*e.g.* new approach methodology, NAM) en de acceptatie daarvan goed verkend?

(5) Haalbaarheid en effecten: heeft de commissie overtuigend in kaart gebracht wat de effecten zijn van de verschillende mogelijkheden om het overige wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten zo snel mogelijk naar nul af te bouwen op:

- de (fundamentele en toegepaste) wetenschap en innovatiekracht van Nederland?
- het aantal nog te gebruiken niet-humane primaten en hun welzijn in Europees en internationaal
perspectief?
- de strategische autonomie van Nederland en de (concurrentie-)positie binnen Europa (bijv. voor vaccinontwikkeling)?

(6) Geven de door de commissie voorgestelde scenario's tezamen een goed en evenwichtig overzicht van de beleidsopties, waarbij ook ethische, juridische en maatschappelijke implicaties afdoende zijn belicht?

De rapportbijlage met de analyse van de internationale literatuur hoeft niet op zichzelf beoordeeld te worden; wel moet worden beoordeeld hoe in het rapport gebruik wordt gemaakt van deze literatuuranalyse.

4) Profiel referenten

Om een gedegen beeld te krijgen van de benodigde expertise, is het wenselijk dat ZonMw en NWO toegang hebben tot het rapport of dat de Commissie een duidelijke lijst van deelonderwerpen en expertises aanlevert. Daar is dan wellicht een prioritering nodig van strikt noodzakelijke en gewenste expertises zodat het totaal aantal referenten beperkt kan blijven.

Aan de hand van de voorgestelde doelen wordt voorgesteld om minimaal 6 en maximaal 10 externe referentenrapporten te verkrijgen, waarbij een spreiding van expertise over de volgende gebieden wordt nagestreefd:

- Immunologie
- Virologie
- Vaccinologie
- Infectieziekten
- Neurologie
- Proefdierkunde
- Kennis van regulerende instanties (EMA, FDA)
- (farmaceutische) industrie
- New Approach Methodology (NAM) experts
- Ethiek

Gezocht zal worden naar internationale referenten met verschillende professionele achtergronden (uit wetenschap, industrie, patiëntenorganisaties, etc.) met een goede geografische spreiding voor de inclusie van verschillende perspectieven. Het is belangrijk dat wordt voorkomen dat de reviews een kleuring krijgen vanuit sterke persoonlijke standpunten vóór of tegen wetenschappelijk onderzoek met behulp van niet-humane primaten. Daarom zullen ZonMw en NWO waar mogelijk controleren of kandidaat-referenten standpunten hebben uitgedragen over NHP-onderzoek in het publieke domein. Omdat het gebruik van niet-humane primaten een gevoelig onderwerp betreft waarover vrijwel iedereen een uitgesproken opinie heeft, zal met zorg worden gekeken naar een balans tussen referenten met (potentiële) affiniteit voor één van de standpunten in het ethische debat.

Omdat het reviewen van het geleverde onderzoeksrapport niet binnen de wetenschappelijke taak van onderzoekers valt, stellen ZonMw en NWO voor de referenten een financiële vergoeding te bieden gebaseerd op de vacatiegelden die gelden bij NWO/ZonMw voor een inzet van 3 dagdelen. Tevens zullen mogelijk referenten vanuit expertises buiten de wetenschap worden benaderd, waarbij reviews leveren niet in het takenpakket valt.

5) **Randvoorwaarden**
- Anonimiteit van de referenten wordt gewaarborgd.
- Referenten hebben geen persoonlijke belangen in relatie tot de commissie of de uitkomsten van het rapport zoals beschreven in de Code persoonlijke belangen van NWO en ZonMw.
- Referenten ontvangen een financiële vergoeding voor een zorgvuldige beoordeling, gebaseerd op drie dagdelen.
- Referentensuggesties van de commissie en Interdepartementale Klankbordgroep worden overwogen, maar ZonMw en NWO behoudt het recht om andere referenten uit te nodigen om garant te kunnen staan voor een (onafhankelijk) proces.

6) Proces en tijdslijn

In november en december zullen ZonMw en NWO zoeken naar geschikte referenten die kunnen worden gepolst wanneer een specifiek tijdspad kan worden gecommuniceerd aan de referent. De Commissie Bijker streeft ernaar het NHP rapport 10 december op te leveren. ZonMw en NWO ontvangen z.s.m. een voorlopige aanleverdatum van de Engelse vertaling en stelt voor dat de Commissie Bijker minstens 6 weken voor de levering van de Engelse vertaling bevestigt dat deze deadline zal worden gehaald zodat referenten kunnen worden aangeschreven.

Wanneer een definitieve datum voor de levering van de Engelse versie van het rapport bekend is, zullen ZonMw en NWO beginnen met het aanschrijven van potentiële referenten. Deze referenten wordt gevraagd om binnen het tijdsbestek van de hieronder aangegeven weken een referentenrapport te leveren aan ZonMw en NWO.

Na binnenkomst zullen ZonMw en NWO de rapporten controleren. Hoewel ZonMw en NWO ernaar streeft om de rapporten zo onbewerkt mogelijk door te zetten naar de Commissie Bijker, zal controle plaatsvinden op anonimiteit en volledigheid van de inhoudelijke review. Bij magere rapporten of wanneer gegevens de identiteit van de referent zouden kunnen vrijgeven, kunnen ZonMw en NWO contact opnemen met de referent en aanpassingen voorstellen of vragen om nadere toelichting.

Globale tijdlijn

oktober – december	De Commissie Bijker levert referent suggesties aan bij ZonMw en NWO; ZonMw en NWO maken een overzicht van potentiële referenten.
6 weken voor levering	Aanschrijven potentiële referenten
0-2 week na levering	Referenten krijgen 2 weken de tijd om het referentenrapport aan te leveren.
2-3 weken na levering	ZonMw en NWO controleren de rapporten op anonimiteit & volledigheid en neemt desgewenst contact op de referent voor vragen of aanpassingen.

De kerstvakantie valt mogelijk binnen de globale tijdlijn, waardoor het referentenproces meer tijd nodig heeft. Indien dit zo is zal rekening gehouden moeten worden met minimaal twee weken vertraging. Indien de periode waarin de referenten de rapporten aanleveren gelijk valt met de kerstvakantie zullen NWO/ZonMw wel beginnen met aanschrijven maar de referenten twee weken langer de tijd bieden voor het reviewen.

Bijlage 8. Respons van commissie op referentenrapporten

Aan: Interdepartementale klankbordgroep NHP-onderzoek
Van: Onderzoekscommissie NHP
Re: reactie van commissie op referentenrapporten
dd. 10-1-2025

De commissie heeft 12 geanonimiseerde referentenrapporten ontvangen van ZonMw/NWO (zie bijlage 7 voor een beschrijving van het review proces). De referentenrapporten hadden een lengte van 3-6 pagina's.

In deze brief aan de Interdepartementale Klankbordgroep NHP-onderzoek, de formele opdrachtgever van de internationale peer-review, geeft de commissie haar reactie op deze referentenrapporten.

Algemene indruk

De commissie is bijzonder blij met de inspanning die de referenten hebben geleverd—in de relatief korte tijd rondom de kerstdagen en de jaarwisseling hebben zij het conceptrapport grondig gelezen en commentaar gegeven. Alle referentenrapporten getuigen van een grote betrokkenheid bij het vraagstuk van het NHP-onderzoek, ook al maken de referenten duidelijk verschillende afwegingen. De rapporten geven antwoord op alle in het review-protocol gestelde vragen; veel referenten doen concrete suggesties voor aanpassingen en verhelderingen; ook wijzen sommige referenten op aanvullende literatuur.

Over het algemeen is het oordeel van de referenten over de kwaliteit van het rapport positief. Alleen reviewer #9 is hierop een uitzondering. Dit negatieve oordeel van reviewer #9 is, naar de inschatting van de commissie, ten dele veroorzaakt doordat de referent het aanvullende literatuuronderzoek in bijlage 1 van het rapport als centrale pijler van het rapport heeft gezien—dit is onjuist zoals de commissie hieronder nog eens uitlegt (thema's 1 en 5). Daarnaast heeft deze referent kritiek op de keuze van de commissie om vooral naar het Nederlandse onderzoek te kijken, dat fundamenteel en translationeel van aard is, en daardoor minder naar het regulatoire onderzoek zoals dat in andere (Europese) landen gebeurt. De commissie heeft deze keuze gemaakt omdat het haar opdracht is het *Nederlandse* NHP-onderzoek in kaart te brengen.

Niet alle referenten vinden het rapport helemaal neutraal en evenwichtig. Sommigen bekritiseren een impliciete pro-NHP-onderzoek voorkeur bij de commissie (reviews #1 en #6); anderen zien een impliciete anti-NHP-onderzoek voorkeur van de commissie (reviews #4 en #7). Er zijn ook referenten die expliciet verklaren dat ze het rapport evenwichtig vinden (reviews #8 en #10). De commissie heeft nadrukkelijk gepoogd een zo evenwichtig mogelijke analyse te presenteren en heeft zich niet willen uitspreken ten gunste van één van de beleidsscenario's. De commissie heeft daarom elke lezing van een impliciete voorkeur in het rapport gebruikt om nog eens zo goed mogelijk een suggestie van eigen voorkeur weg te nemen en de beleidsscenario's zo evenwichtig mogelijk te presenteren.

Commentaar dat door de commissie verwerkt is

De commentaren van de referenten kunnen gegroepeerd worden onder verschillende thema's. Hieronder bespreekt de commissie per thema wat met dit commentaar is gedaan.

1. Methodologie

De door de commissie gehanteerde werkwijze blijkt niet helemaal duidelijk te zijn (referenten #3. 6, 7, 9). Een nieuwe paragraaf 'methodologie en werkproces' is toegevoegd aan de inleiding. Hierin is benadrukt dat het rapport vooral op twee pijlers rust: literatuuronderzoek door de commissie en gesprekken van de commissie met deskundigen. De bibliografische studie van internationale publicaties in PubMed (zie hieronder) speelt slechts een aanvullende rol.

2. "Levensbedreigend" of "levensbedreigend en anderszins ernstig"

Verschillende referenten (#1, 2, 3, 6, 8) onderschrijven expliciet de argumentatie van de commissie dat voor een onderscheid tussen 'levensbedreigende' en 'niet-levensbedreigende' ziekten geen duidelijke wetenschappelijke basis bestaat. De commissie heeft de betreffende tekst nog verhelderd en ook aangegeven waarom de term *'unmet medical needs'* hiervoor nog geen oplossing kan bieden.

3. COVID vaccinontwikkeling en NHP-onderzoek

De ontwikkeling van SARS-CoV-2 vaccins speelt een belangrijke rol in het rapport, ook omdat pandemische weerbaarheid van Nederland een centraal element in de opdracht aan de commissie is. De rol die NHP's hebben gespeeld in de ontwikkeling van deze vaccins was onvoldoende duidelijk (referenten # 1, 3, 5, 7, 12). Met name de ontwikkeling van de BioNTech/Pfizer en Moderna vaccins is belangrijk voor een begrip van de rol van NHP's in vaccinontwikkeling omdat voor deze vaccins minder NHP-onderzoek is gedaan dan gebruikelijk. Maar ook bij deze vaccins hebben NHP-experimenten nog steeds een rol gespeeld. De commissie heeft de betreffende passages in paragraaf 2.1.1 verhelderd en een aantal referenties naar wetenschappelijke literatuur toegevoegd.

4. Ethische discussie

De meeste referenten zijn positief over de ethische discussie. Maar naar aanleiding van verschillende commentaren (referenten # 1, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12) heeft de commissie de bespreking van ethische kaders verder verdiept en verhelderd met aanvullende referenties. Bovendien is meer aandacht besteed aan de bijzondere status van NHP's, aan zorgethiek, en aan de rol die ethiek speelt in de keuze tussen de beleidsscenario's.

5. Karakterisering, opbrengsten en beperkingen van Gallants literatuuronderzoek in bijlage 1

De doelstelling en methodologie van de aanvullende bibliografische studie naar internationale literatuur in PubMed door Dr. James Gallant bleken onvoldoende duidelijk (referenten (# 1, 5, 6, 9, 12). De commissie heeft de aard, opbrengsten en beperkingen van het literatuuronderzoek verhelderd in haar inleiding op bijlage 1. Ook zijn enkele verduidelijkingen aangebracht in de rapportage van de studie in bijlage 1.

6. Tabel 4 over NAM's

In tabel 4 van het rapport presenteert de commissie haar inschatting van wanneer verschillende NAM's zover zullen zijn ontwikkeld dat zij NHP-onderzoek overbodig maken. Verschillende referenten vonden die periode-inschatting onvoldoende onderbouwd (referenten # 7, 9). De commissie baseerde deze inschatting op haar consultatie van NAM-onderzoekers. Nu heeft de commissie nog een aantal referenties toegevoegd om de gegeven periode-inschatting verder te onderbouwen.

7. Andere ziektes, fundamenteel onderzoek

Sommige referenten misten voldoende voorbeelden van 'overig en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek' met NHP's, naast pandemische infectieziekten en levensbedreigende en anderszins ernstige ziekten (referenten #3, 4, 5, 7, 12). De commissie heeft enkele voorbeelden van neurowetenschappelijk en cardiovasculair onderzoek toegevoegd en de TB casus uitgebreid.

8. Beleidsscenario's

Op verschillende punten zijn de vier beleidsscenario's aangescherpt en beter uitgelegd (met dank aan referenten # 1, 7, 11). De commissie geeft met de vier beleidsscenario's het spectrum aan beleidskeuzes waarop nu politieke keuzes moeten worden gemaakt. De commissie kan zich voorstellen dat hierbij ook democratische experimenten zoals burgerraden een rol kunnen spelen (referent #5), maar acht de verdere uitwerking hiervan buiten haar opdracht te liggen.

9. Verheldering van argumentatie

Door het hele rapport zijn verschillende verhelderingen in argumentatie aangebracht. De commissie noemt enkele belangrijke:

- explicitering van de vier toegestane soorten NHP-onderzoek in de EU Dierproevenrichtlijn (referent #9)
- de vier soorten NHP-onderzoek die de Europese richtlijn onderscheidt, zijn beter uitgelegd (referent #9)
- de speciale status van NHP's in vergelijking met andere proefdieren is beter geëxpliciteerd (referent #10)
- de wettelijk voorgeschreven volgorde van afweging—eerst kijken of een onderzoeksvraag met NAM's en zonder NHP kan worden beantwoord en pas daarna het NHP-experiment opzetten—is beter in de beleidsscenario's geëxpliciteerd (referent #11)
- de huisvestingsomstandigheden in het BPRC zijn beter toegelicht (referent #5)
- de argumentatiestructuur van hoofdstuk 2 is verhelderd (referent #5)
- explicitering van NAM als 'new approach methodology' in plaats van 'non-animal model' (referent #7)
- extra voorbeeld van relevantie van NAM's voor farmacokinetisch onderzoek is toegevoegd (referent #6)
- tekst over gebruik van NHP's of NAM's is verhelderd (referent #11)
- belang van transparantie en goede publiekscommunicatie geldt voor alle beleidsscenario's (referent #9)
- verwijzing naar belangenverklaring van commissieleden is verduidelijkt (referent #12)

Niet opgevolgde suggesties

Niet alle suggesties van de referenten zijn overgenomen.

- De commissie geeft geen kwantitatief overzicht van geslaagde en niet-geslaagde NHP-experimenten omdat een dergelijk overzicht niet op een oncontroversiële manier te geven is (referent #5)
- De commissie ontwikkelt niet een 'roadmap' voor de introductie van NAM's omdat dit haar expertise te boven gaat (referent #5)
- De commissie heeft geen specifieke beleidsadviezen toegevoegd omdat dit in strijd met haar opdracht is (referent #5)
- De commissie geeft geen meer uitgebreide karakterisering en evaluatie van het NHP-onderzoek door verschillende groepen in Nederland omdat dit buten haar opdracht valt (referent #7)

- De commissie beperkt zich zoveel mogelijk tot NHP's en verbreedt haar analyse niet tot alle dierproeven (referent #7)
- De commissie karakteriseert de geraadpleegde deskundigen in bijlage 2 niet met een nadere profielbeschrijving, omdat allen met de commissie hebben gesproken vanuit een ervaring die breder en rijker was dan hun oorspronkelijke opleiding (referent #7)
- De commissie heeft geen extra kwantitatieve gegevens uit de ALURES database vermeld omdat dit weinig zou hebben toegevoegd aan de analyse van de commissie. Bovendien is de database voor iedereen vrij toegankelijk (referent #9)
- De commissie voegt geen specifieke redenen toe waarom het NHP-onderzoek in landen als China en de VS toeneemt omdat de generieke redenen al genoemd worden en bestudering van andere landen dan Nederland de mogelijkheden van de commissie te boven gaat (referent #11)
- De commissie voegt geen gedetailleerde tijdlijn voor de ontwikkeling van verschillende NAM's en de resulterende vervanging van NHP's toe omdat dit haar opdracht te buiten gaat (referent #12)
- De commissie kan geen nadere kwantificering geven van de verschillende dimensies van de beleidsscenario's omdat beschikbare tijd en mogelijkheden daarvoor te kort schieten (referent #12)
- De commissie kan geen concrete case-studies van NAM-ontwikkeling toevoegen omdat beschikbare tijd en mogelijkheden daarvoor te kort schieten (referent #12)

Tweede Kamer der Staten-Generaal

2

Vergaderjaar 2024–2025

32 336 Dierproeven

Nr. 164 **BRIEF VAN DE MINISTER VAN ONDERWIJS, CULTUUR EN WETENSCHAP**

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 11 april 2025

Wereldwijd neemt het aantal proeven met niet-humane primaten (NHP's) toe, terwijl het aantal proeven in Nederland als een van de weinige Europese landen, naast het Verenigd Koninkrijk, een scherp dalende trend laat zien. Dat komt door een heldere ambitie van de maatschappij, wetenschap en politiek, een inspanning van het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) en de partners in het programma Transitie Proefdiervrije Innovatie (TPI). Daarmee zetten we voortdurend stappen richting onze nationale ambitie om volledig zonder proeven op NHP's af te kunnen.

Deze ambitie wil ik voortzetten in Nederland én Europa. Dit vereist grote zorgvuldigheid, gegeven de verschillende waarden en belangen zoals dierenwelzijn, gezondheid, pandemische paraatheid en strategische autonomie. Nederland moet, conform de motie Kostić, een voorlopersrol blijven spelen in de ontwikkeling en versnelling van proefdiervrije innovaties.[1]

Er is een onafhankelijke commissie gevraagd onderzoek te doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven op NHP's verder te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

Met deze brief bied ik uw Kamer het eindrapport aan van de onafhankelijke onderzoekscommissie (zie bijlage 1). Hiermee voldoe ik aan de motie van het lid Wassenberg c.s.[2] Ik dank de commissieleden voor het rapport en voor het zorgvuldige en complexe werk dat zij hebben verricht.

[1] Kamerstukken II 2024/2025, 32 336, nr. 158
[2] Kamerstukken II 2022/2023, 36 200 VIII, nr. 113

kst-32336-164
ISSN 0921 - 7371
's-Gravenhage 2025

Leeswijzer

Deze brief gaat in op de huidige situatie van wetenschappelijk NHP-onderzoek in Nederland, de opzet van het door uw Kamer gevraagde onderzoek, en de uitkomsten van dit onderzoek. Tevens treft uw Kamer, mede namens de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), de Minister van Economische Zaken (EZ) en de Staatssecretaris van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur (LVVN), mijn beleidsreactie op het onderzoek. Dit vanwege hun verantwoordelijkheid voor de implicaties op de volksgezondheid en geneesmiddelenontwikkeling (VWS), innovatie en economie (EZ) en het bredere dierproevenbeleid (LVVN).

In deze brief kom ik ook terug op een aantal toezeggingen die zijn gedaan in eerdere brieven en in het commissiedebat dierproevenbeleid van 29 januari 2025 (Kamerstuk 32 336, nr. 157), zijnde:

- Terugkijken op en monitoring van de gemaakte afspraken met het BPRC om de fokkolonie te verkleinen naar ongeveer 1.000 apen in 2025 en het aantal proeven met NHP's te verlagen tot gemiddeld 120–150 op jaarbasis in 2025.
- Als de uitkomst van het onderzoek van de commissie daar aanleiding toe geeft en ik nieuwe afspraken ga maken met het BPRC, zal ik in ieder geval afspraken toevoegen over het percentage van de subsidie dat het BPRC dient te besteden aan proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden en, indien dit op basis van het onderzoek van de commissie veilig kan, het laten toenemen van dit percentage (conform motie Teunissen (Kamerstuk 36 410 VIII, nr. 96[3]).
- Nagaan bij het BPRC hoe vaak er NHP's worden geëxporteerd naar het buitenland en wat redenen zijn voor de export (zie bijlage 2).

Huidig onderzoek met NHP in Nederland

Inleiding

Op dit moment gebeurt NHP-onderzoek in Nederland alleen bij het BPRC en bij het Nederlands Herseninstituut (NIN). Het Erasmus Medisch Centrum heeft een vergunning en faciliteiten voor NHP-experimenten, maar er zijn geen NHP's gehuisvest. NHP-onderzoek gebeurt alleen als er geen andere methode beschikbaar is en na zorgvuldige en onafhankelijke toetsing door Dierexperimentencommissies (DEC's) en de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Deze werkwijze vloeit voort uit de implementatie van de Europese Dierproevenrichtlijn[4], waarin eisen worden gesteld aan de ethische beoordeling en de rechtvaardiging van dierproeven, de zorg voor de dieren, en de bevordering van nieuwe, alternatieve methoden om het gebruik van dieren te verminderen. Nederland heeft sinds 2014 de Europese Dierproevenrichtlijn in de nationale wet- en regelgeving geïmplementeerd door middel van een herziening van de Wet op de dierproeven (Wod).

Onderzoek in het BPRC

Het BPRC is in Nederland de plek waar het meeste onderzoek met NHP's wordt gedaan. Het BPRC voert het NHP-onderzoek uit met apen uit eigen fok. De kolonie bestaat uit resusapen, Java-apen en witoorpenseelapen. Bij het BPRC wordt onderzoek gedaan naar infectieziekten zoals malaria, tuberculose en HIV/AIDS. Zo worden momenteel in samenwerking met universiteiten nieuwe vaccinbenaderingen tegen malaria getest in NHP's

[3] Kamerstukken II 2023/2024, 33 336, nr. 152
[4] «Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes»

van het BPRC. Ook hebben tuberculoseonderzoekers van het BPRC aangetoond resusapen via een alternatieve vaccinatieroute te kunnen beschermen tegen zowel de infectie als de ziekte. De resultaten stimuleren verder onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe vaccinatiestrategieën tegen tuberculose in de mens. Daarnaast doet het BPRC onderzoek naar opkomende infectieziekten, zoals dengue en het West Nile virus.

Het BPRC heeft, samen met verschillende universiteiten en farmaceutische partners, een rol gespeeld in het testen van verschillende SARS-CoV-2-vaccins en droegen hiermee bij aan de internationale inspanningen voor veilige en effectieve vaccins tegen SARS-CoV-2.
Ook speelt het BRPC een belangrijke rol in het onderzoek naar (post-)COVID-19, waarbij onder andere wordt gekeken wat de langdurige neurologische gevolgen (breinschade) zijn van een COVID-19 infectie. Het BPRC doet ook onderzoek naar andere neurologische aandoeningen, zoals Parkinson, Alzheimer en Multiple sclerose. Daarnaast voert het BPRC onderzoek uit naar auto-immuunziekten en ontstekingsziekten. Voorheen heeft het BPRC een bijdrage geleverd aan het transplantatieonderzoek van organen en weefsels en het voorkomen van afstotingsreacties. Door de kennis die mede door NHP-onderzoek is verkregen zijn transplantaties verbeterd en inmiddels toepasbaar in de kliniek. Door alle onderzoekslijnen heen heeft het BPRC het onderzoek naar nieuwe modellen voor dierproeven ingebed en daarmee ingezet op het verminderen van de noodzaak van dierproeven. Zo heeft het BPRC samen met een Frans laboratorium kweektechnieken opgezet, waarbij belangrijke onderdelen van de bestrijding van malaria nu in een kweekschaal kunnen worden onderzocht.

De financiering van het BPRC komt vooral uit publieke middelen. De grootste inkomstenbron voor het BPRC is de subsidie van de Nederlandse overheid (ongeveer € 12 miljoen per jaar). Voor de rest haalt het BPRC zijn inkomsten uit projectinkomsten vanuit bijvoorbeeld de EU, het Amerikaanse National Institute of Health en fondsen zoals de Bill and Melinda Gates Foundation. De externe inkomsten bedragen ongeveer € 5 miljoen per jaar.

Lopende afspraken met het BPRC en de monitoring daarvan

In 2019 heeft het BPRC op verzoek van OCW het «Ambitieplan BPRC 2019–2025» opgesteld.[5] In het ambitieplan is afgesproken dat het BPRC de fokkolonie geleidelijk verkleint van 1437 naar ongeveer 1.000 apen in 2025. Ook is afgesproken dat het BPRC met ingang van 1 januari 2020 het aantal dierproeven van gemiddeld 200–250 proeven per jaar stapsgewijs vermindert, zodat vanaf 2025 gemiddeld 120–150 dierproeven op jaarbasis worden uitgevoerd.

Jaarlijks rapporteert het BPRC aan de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA) het aantal dierproeven dat het doet. Daarnaast rapporteert het BPRC in het proefdierkundig jaarverslag over het aantal studies en het aantal dieren dat hiervoor is ingezet, over de rol van de Dierexperimentencommissie en de Instantie voor Dierenwelzijn en over de ontwikkelingen bij het BPRC op het gebied van alternatieven voor dierproeven. Het BPRC geeft aan dat in 2024 er 133 dierproeven zijn uitgevoerd en de kolonie eind 2024 uit 933 apen bestond.
Het terugbrengen van het aantal dierproeven is onder andere gelukt door een aantal extern gefinancierde opdrachten niet te accepteren, maar ook door ontwikkeling van andere methoden ter vervanging van dierproeven.

[5] Tweede Kamer, vergaderjaar 2018–2019, 32 336, nr. 88.

De zorgvuldige verkleining van de kolonie is op verschillende manieren bereikt. Allereerst heeft het BPRC – al vanaf 2018 – geboortebeperking toegepast. De verkleining van de kolonie is ook het gevolg geweest van het COVID-onderzoek, waarvoor meer NHP's zijn ingezet voor onderzoek (met terminale afloop). Als laatste is er sprake van het verkleinen van de kolonie door middel van het overbrengen van NHP's naar het buitenland. Ik verwijs naar de bijlage 2 voor meer informatie over de export van NHP's door het BPRC, conform de vraag van uw Kamer naar de omvang en redenen, gesteld tijdens het commissiedebat dierproeven van 29 januari jl.

Onderzoek in het NIN

Naast het BPRC wordt ook bij het Nederlands Herseninstituut (NIN) op kleine schaal onderzoek met NHP uitgevoerd. Er zijn zo'n 16–20 resusapen bij het NIN die worden gebruikt voor fundamenteel onderzoek naar visuele waarneming, aandacht, bewustzijn en naar de ontwikkeling van een hersenprothese voor blinde mensen. Het primatenonderzoek bij het NIN wordt gefinancierd door verschillende subsidies en fondsen, zoals NWO, ZonMw, EU-subsidies, subsidies uit de Verenigde Staten en collectebusfondsen.

Uitvoering en begeleiding van het onderzoek

Op 6 juli 2023 is uw Kamer per brief[6] geïnformeerd over de wijze waarop invulling is gegeven aan de motie Wassenberg c.s. (Kamerstuk 36 200 VIII, nr. 113) In de motie wordt de regering verzocht om een onderzoek naar de mogelijkheid om het aantal proeven op NHP's verder te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Conform het verzoek in de motie is een onafhankelijke commissie ingesteld.[7] Afgesproken is dat de commissie geen beleidsadvies geeft, maar onderzoekt wat kan en niet kan. In het instellingsbesluit is de opdracht van de commissie nader gespecificeerd. De commissie:

- zorgt voor een afbakening van de begrippen «levensbedreigende ziekte» en «infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt»;
- onderzoekt welk wetenschappelijk onderzoek met NHP nodig is ten behoeve van de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en onder welke omstandigheden dit onderzoek in de toekomst verder kan worden afgebouwd;
- onderzoekt de mogelijkheden hoe het overige wetenschappelijk onderzoek met NHP zo snel mogelijk naar nul kan worden afgebouwd; en
- brengt de mogelijkheden, zoals genoemd in voorgaand lid, met verschillende scenario's in kaart, waarbij wordt ingegaan op de wetenschappelijke, ethische, juridische, economische, internationale en maatschappelijke implicaties.

ZonMw en NWO hebben op mijn verzoek een internationale peer review op het conceptrapport georganiseerd. Met de internationale review wordt de kwaliteit en onafhankelijkheid van het onderzoek geborgd en wordt het onderzoek in een internationale context geplaatst. De commissie heeft de opmerkingen van de twaalf internationale referenten verwerkt in het eindrapport.

---

[6] Kamerstukken II, 2022/2023, 36 200 VIII, nr. 255

[7] Instellingsbesluit Commissie onderzoek niet-humane primaten

Vanwege de betrokkenheid van meerdere ministeries bij het dossier dierproeven en de transitie naar proefdiervrije innovatie, is onder voorzitterschap van OCW een ambtelijke klankbordgroep ingesteld, met deelname van de Ministeries van LVVN, VWS, EZ en IenW en onderzoeksfinanciers NWO en ZonMw.

Uitkomsten van het onderzoek

Het onderzoek is opgebouwd uit twee delen. In het eerste deel beschrijft de commissie de brede context van de discussie over NHP-experimenten. Zo worden de historische en maatschappelijke achtergrond, de ethisch-filosofische kaders en de relevante nationale en internationale wet- en regelgeving beschreven. Ook beschrijft de commissie de wetenschappelijke relevantie van NHP-experimenten en brengt zij de Nederlandse en internationale onderzoeken met NHP in kaart. De commissie schetst tevens de ontwikkeling van proefdiervrije methoden. In het tweede deel van het onderzoek beschrijft de commissie vier mogelijke scenario's: afbouw, vermindering, behoud en mogelijke toename.

In ieder scenario beschrijft de commissie de wetenschappelijke, ethische, juridische, economische, maatschappelijke en internationale keuzes en implicaties. Met het vierde scenario wil de commissie aansluiten bij haar opdracht om ook internationale ontwikkelingen in kaart te brengen, waarbij gebleken is dat in bijvoorbeeld de VS en China het aantal NHP-experimenten juist toeneemt. De vier scenario's tezamen vormen volgens de commissie een goede afspiegeling van alle beleidskeuzes die gemaakt kunnen worden.

Deel I Onderzoek naar vermindering van onderzoek met NHP's

Ethiek

Het rapport van de commissie laat zien dat het wel of niet doen van NHP-onderzoek in veel opzichten een gecompliceerd vraagstuk is. Het gaat onder andere over dierenwelzijn en over de ethische last die het doen van proeven met NHP's met zich meebrengt ten opzichte van de mogelijke gezondheidswinst voor de mens. Daarnaast is er onzekerheid over de snelheid waarmee nieuwe onderzoeksmodellen worden ontwikkeld, in welke mate afbouw in Nederland betekent dat onderzoek in andere landen wordt voortgezet en in welke omstandigheden, en over de vertaalbaarheid van proeven op NHP's naar de mens.

Zoals de commissie benoemt, nemen NHP's een bijzondere positie in. Zowel in de dierethiek als in de wetgeving en in de wetenschappelijke praktijk. Ook in het maatschappelijk debat is er altijd bijzondere aandacht voor onderzoek op NHP's. De commissie verklaart dit door de emotionele en symbolische waarde die veelal aan NHP's wordt gehecht; cognitief en sociaal lijken NHP's veel op mensen.

NHP-onderzoek in het BPRC – een publiek gefinancierd primatencentrum

Nederland heeft één van de bijna 20 primatencentra wereldwijd die een openbare entiteit zijn, hun eigen proefdieren fokken en een eigen onderzoeksprogramma onderhouden. Europa heeft een beperkt aantal van dit soort primatencentra. Naast Nederland, zijn er primatencentra in Duitsland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk. De commissie stelt vast dat er nationaal en internationaal grote waardering is voor het BPRC als primatencentrum. Nederland levert een belangrijke bijdrage aan NHP-onderzoek binnen de EU. Nederland behoort – mede dankzij het BPRC – in termen van publicaties in de top 10 van meest productieve

landen op het gebied van NHP-onderzoek in de afgelopen vijf jaar. De bedoeling van fundamenteel onderzoek is inzicht in biologische (ziekte)mechanismen te verkrijgen, veelal op cellulair of moleculair niveau. Voorbeelden van dergelijk fundamenteel onderzoek betreffen auto-immuunziekten zoals multiple sclerose en reumatoïde artritis, genetische therapieën, en technologieën om zicht aan blinden te geven. Tevens leverden Nederlandse onderzoekers een belangrijke bijdrage aan de identificatie van het coronavirus en de vaccinontwikkeling. Dat deden zij in grote internationale samenwerkingsverbanden en konden zij alleen doen op basis van hun eigen onderzoekservaring met het gebruik van Nederlandse onderzoekfaciliteiten.

Het rapport van de commissie laat zien dat de waardering van het BPRC niet alleen toeziet op het wetenschappelijk onderzoek dat daar wordt gedaan, maar ook op de kwaliteit van de fok en huisvesting van de kolonie. De welzijnsstandaarden voor NHP-faciliteiten zijn in veel Europese landen hoger dan in andere delen van de wereld en daar bovenop volgt het BPRC de verdergaande richtlijnen van het Britse 3R Centre.[8] De commissie geeft aan dat het BPRC een minimale populatie (t.b.v. de genetische diversiteit) nodig heeft voor de kwaliteit en betrouwbaarheid van het wetenschappelijke onderzoek. De huidige fokkolonie is relatief kleinschalig en kan volgens de commissie niet veel verder worden teruggebracht. De kolonie is op dit moment groot genoeg om een *outbred* populatie in stand te houden, wat betekent dat er een genetisch voldoende diverse groep van apen beschikbaar is. Deze genetische diversiteit is essentieel om inteelt te voorkomen; inteelt zou de gezondheid van de dieren in gevaar brengen en de validiteit van het onderzoeksmodel ondermijnen.

Afbakening van NHP-onderzoek conform motie

Om een uitspraak te kunnen doen of en hoe het aantal proeven op NHP's verder verlaagd kan worden, zonder dat dit gevolgen heeft voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen, heeft de commissie allereerst geprobeerd beide termen wetenschappelijk af te bakenen.

- De commissie definieert «een infectieziekte die de volksgezondheid bedreigt» als een ziekte die wordt veroorzaakt door micro-organismen, zoals bacteriën, virussen, parasieten of schimmels, en die een aanzienlijk risico vormt voor de gezondheid van een groot aantal mensen in een specifieke populatie of geografische regio. Deze ziekten kunnen zich over het algemeen snel verspreiden en kunnen leiden tot ernstige gezondheidsproblemen en mogelijk overlijden.
- De commissie concludeert dat de term «levensbedreigende ziekten» die in de verschillende moties wordt gebruikt, in de wetenschappelijke en klinische praktijk niet scherp kan worden afgebakend. De beperking van de levensduur zal altijd mede afhankelijk zijn van concrete behandelingsmogelijkheden en gastheerfactoren, waaronder co-morbiditeit. «Levensbedreigend» als karakterisering van een ziekte kan onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd worden en kan dus niet worden gehanteerd als criterium voor de toelating van NHP-onderzoek. Een eventuele alternatieve definitie om ernstige ziekten af te bakenen, unmet medical needs, dient eerst nog verder te worden ontwikkeld en als criterium in de praktijk worden getest.

[8] 3R betekent «replacement, reduction en refinement». Oftewel: vervangen, verminderen en verfijnen van dierproeven.

Vertaalbaarheid van het NHP-model

De commissie geeft aan dat NHP-onderzoek nog steeds veel wordt toegepast daar waar de complexiteit van de menselijke biologie en ziekteprocessen moeilijk in andere modellen te reproduceren zijn en waar ethische en praktische overwegingen direct menselijk onderzoek beperken. Er zijn volgens de commissie specifieke overeenkomsten in anatomie, fysiologie, genetica, immunologie, ziekte-specifieke pathologie of gedrag tussen NHP's en mensen, waardoor bepaalde menselijke ziekten goed in NHP's kunnen worden onderzocht. Zo worden NHP's gebruikt bij het ontwikkelen en reguleren van geneesmiddelen, omdat ze op een aantal kritische momenten in het ontwikkelingsproces van geneesmiddelen vooralsnog onmisbaar worden geacht door experts. Denk hierbij aan het testen in de preklinische fase van de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen, kandidaat-vaccins en behandelingen, om te voorspellen hoe mensen hierop zullen reageren. De commissie constateert tevens dat er over deze onmisbaarheid geen algehele overeenstemming bestaat onder wetenschappers. De vertaalbaarheid van NHP-proeven staat soms ter discussie en is vaak moeilijk te voorspellen. Beperkingen van het NHP-model gaan onder andere over levensechte situaties van mensen met co-morbiditeit die moeilijk bij NHP's na zijn te bootsen en het beperkte aantal NHP's per experiment, waardoor klinische studies met mensen andere resultaten en bijwerkingen kunnen opleveren dan studies met NHP's.

New Approach Methodologies (NAM's)

De commissie heeft in het onderzoeksrapport verschillende NAM's beschreven. NAM's worden niet alleen ontwikkeld om dierproeven te vervangen, maar kunnen ook los daarvan bijdragen aan het begrip van humane ziektemechanismen en het effect van chemische stoffen op humane cellen en weefsels. Traditioneel bieden NAM's voornamelijk inzicht in de effecten op moleculen, genen, cellen of eiwitten, en geven ze aanwijzingen voor de mogelijke effecten bij de uiteindelijke doelgroep. Maar om volledig inzicht te krijgen in hoe deze resultaten zich vertalen naar de patiënt, worden meestal aanvullende *in vivo* proeven nodig geacht. Deze *in vivo* proeven bieden inzicht in de effecten over langere tijd, bij verschillende typen patiënten en in wisselwerking met andere lichaamssystemen zoals het immuunsysteem. Tijdens de door de commissie gehouden consultatie onder NAM-onderzoekers bleek dat in de nabije toekomst significante NAM-ontwikkelingen te verwachten zijn, maar ook dat de verwachting is dat NHP-proeven voorlopig nog noodzakelijk zullen blijven. Wel kan een betere samenwerking en interactie tussen het BPRC en NAM-onderzoekers aan onderzoeksinstituten en universiteiten leiden tot het beter benutten van bestaande data en kennis. Het BPRC kan het alternatievenveld voeden met NHP-data, vooral als de alternatieven gebaseerd zijn op NHP-(stam)cellen of weefsels, en andersom kan het alternatievenveld het BPRC-onderzoek naar NAM's helpen versterken.

Regelgeving

De commissie stelt vast dat na de inwerkingtreding van de directive 2010/63/EU[9] het niet is toegestaan om nieuw dierproevenbeleid in te voeren dat strikter is dan de EU-richtlijn. Dit om een gelijk Europees speelveld te bewaren. Daarmee laat de huidige Europese regelgeving het niet toe om proeven met NHP's in de individuele lidstaten te verbieden.

[9] Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

Andere instrumenten, zoals het stimuleren van NAM's en verandering in de (voorwaarden aan de) publieke financiering van het BPRC, kunnen wel invloed hebben op het aantal proeven op NHP's in Nederland.

Zoals gezegd, spelen NHP's een belangrijke rol bij het ontwikkelen en reguleren van geneesmiddelen dat veelal op Europees niveau plaatsvindt. De commissie constateert dat bij regelgevende instanties veel aandacht is voor de vermindering en vervanging van dierproeven in het algemeen en NHP-experimenten in het bijzonder. Een extra aanleiding voor deze aandacht vormt het wereldwijde tekort aan NHP's tijdens de COVID-crisis. Het Europese Medicijn Agentschap (EMA) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) stimuleren dat NAM-onderzoekers in een zo vroeg mogelijk stadium contact zoeken met de regelgevende instanties. Meer dialoog en vroegtijdige afstemming (harmonisatie van regelgeving) op Europees niveau kan bijdragen aan het sneller en meer gevalideerd en geaccepteerd krijgen van NAM's. Nederland, met name het CBG, is een belangrijke katalysator van deze ontwikkeling.

Strategische autonomie

De commissie geeft aan dat uit gesprekken blijkt dat NHP's nog steeds noodzakelijk zijn in verscheidene onderzoeksdomeinen. Zo wordt in verschillende domeinen geprobeerd om ziektes beter te begrijpen, om vervolgens bij te dragen aan effectieve(re) en/of veilige(re) geneesmiddelen, vaccins en behandelmethodes. Een voorbeeld van een domein waar NHP's nog steeds noodzakelijk zijn, is onderzoek naar nieuwe infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Een Nederlandse NHP-faciliteit draagt daarom bij aan enige mate van autonomie in het geval van een toekomstige pandemie. Volgens de commissie is dit in zichzelf geen reden waarom afbouw onmogelijk zou zijn, maar de commissie benoemt de resulterende grotere afhankelijkheid van het buitenland wel als een risico.

Deel II Vier beleidsscenario's voor omgang met NHP-experimenten

De commissie komt tot vier beleidsscenario's, waarbij ze erop wijst dat dit niet de enige mogelijke beleidsscenario's zijn. De vier scenario's zijn gekozen omdat zij tezamen een goede afspiegeling vormen van alle beleidskeuzes die gemaakt kunnen worden. De commissie heeft aangegeven zich goed te kunnen voorstellen dat beleid geformuleerd wordt dat verschillende elementen van de scenario's combineert.

Scenario 1: afbouw

In het eerste scenario van de commissie wordt de financiering van het BPRC stopgezet en daarmee wordt het onderzoek met NHP's bij het BPRC afgebouwd. In dit scenario wordt Nederland afhankelijk van het buitenland voor onderzoek met NHP's, ook in tijden van een nieuwe pandemie. Daarnaast identificeert de commissie het risico dat onderzoek met NHP's in het buitenland wordt voortgezet, waarmee Nederland volgens de commissie kennis en ervaring verliest. Nederland komt in een ethisch lastig uitlegbare positie door geen NHP-onderzoek meer te doen, maar nog wel gebruik te maken van geneesmiddelen waarvoor in het buitenland proeven met NHP's zijn uitgevoerd. Overigens zou het stoppen van de financiering van het BPRC niet automatisch betekenen dat het NHP-onderzoek dan ook volledig uit Nederland verdwijnt. Andere partijen kunnen in principe met andere financieringsbronnen NHP-onderzoek opzetten.

Scenario 2: vermindering

In het tweede scenario wordt het onderzoek met NHP's substantieel verminderd, door minder NHP-onderzoek te financieren bij het BPRC. Nederland behoudt hiermee een eigen faciliteit en capaciteit om bij te dragen aan vaccinontwikkeling en het op peil houden van de pandemische weerbaarheid. Wel worden in dit scenario specifieke typen onderzoek met NHP's afgebouwd. Daarbij moet volgens de commissie een beleidsmatige keuze worden gemaakt welk type onderzoek wel en niet met NHP's mag worden uitgevoerd. Ook hiervoor geldt volgens de commissie het risico van het vertrek van onderzoek en onderzoekers naar het buitenland. Tevens kan mogelijk bepaald type onderzoek niet meer worden uitgevoerd vanwege een beperkt aantal NHP's en een te lage betrouwbaarheid van de uitkomsten.

Scenario 3: behoud

In het derde scenario kan het huidige onderzoek met NHP's bij het BPRC doorgaan. In dit scenario ligt ook de nadruk op de wettelijk vereiste 3R-benadering: vervanging, vermindering en verfijning van NHP-experimenten. Proeven met NHP's worden echter nog steeds als essentieel geacht voor bepaalde wetenschappelijke vraagstukken. In dit scenario blijft Nederland onderzoek doen naar infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen en andere (levensbedreigende) ziekten. In dit scenario blijft, zoals in alle scenario's, het onderzoek naar proefdiervrije modellen doorgaan.

Scenario 4: mogelijke toename

In dit scenario wordt er aanvullend onderzoek met NHP's bij het BPRC mogelijk. Nederland kan volgens de commissie in Europa pleiten voor het concentreren van NHP's en het BPRC kan daarvoor kandidaat worden gesteld. Dit zou leiden tot een toename van (proeven met) NHP's in Nederland, maar zou een daling van (proeven met) NHP's in Europa tot gevolg moeten hebben.

Beleidsreactie

Hieronder ga ik eerst in op de verschillende scenario's die de commissie heeft geschetst en vervolgens schets ik mijn uitgebreidere reactie.

Scenario 1: afbouw

Mede gezien de geopolitieke ontwikkelingen en het belang van pandemische paraatheid vind ik het goed om te benadrukken dat Nederland één van de vier primatencentra in Europa en één van de 20 primatencentra wereldwijd heeft die een openbare entiteit is, de eigen proefdieren fokt en een eigen onderzoeksprogramma onderhoudt. Het BPRC kan daarmee onafhankelijker van incidentele inkomsten en industriële belangen opereren. Het handhaven van een minimale fokkolonie voor pandemische situaties heeft alleen zin als daar ook een actieve onderzoekscapaciteit bij wordt gehandhaafd, zoals de commissie constateert. Deze onderzoekscapaciteit – bestaande uit dierverzorgers, onderzoekers, analisten en laboratoriumfaciliteiten – dient actief te blijven om snel te kunnen worden ingeschakeld in geval van een pandemie. Het afbouwen van de publieke financiering is wat mij betreft daarom nu niet verstandig, onder andere omdat de commissie vaststelt dat NAM's nog niet volstaan. De commissie constateert daarnaast dat afbouw van de publieke financiering waarschijnlijk tot gevolg heeft dat onderzoek met NHP's in het buitenland wordt voortgezet. Het wereldwijde NHP-onderzoek zal hierdoor niet

afnemen, terwijl Nederland niet meer zelf de kwaliteit van NHP-faciliteiten kan monitoren en essentiële kennis en ervaring verliest. Ook hebben andere partijen de mogelijkheid om met andere financieringsbronnen NHP-onderzoek op te zetten in Nederland.

Scenario 2: vermindering

De commissie stelt in scenario 2 dat een beleidsmatige keuze moet worden gemaakt welk type onderzoek wel en niet met NHP's mag worden uitgevoerd. De commissie stelt ook vast dat de term «levensbedreigende ziekten» in de wetenschappelijke en klinische praktijk niet scherp kan worden afgebakend. Ook is het onzeker wat dit voor gevolgen heeft voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Ik vind het aan de Nederlandse onderzoekers en beoordelingsautoriteiten zelf om te bepalen welk onderzoek met NHP's echt noodzakelijk is, na een zorgvuldige toetsing. Meer in algemene zin ben ik zeer terughoudend om vanuit de politiek te bepalen welk onderzoek wel of niet in Nederland plaatsvindt. Ook weegt voor mij zwaar dat Nederland stevig bijdraagt aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Daarnaast is, zoals hierboven beschreven, de huidige fokkolonie al relatief kleinschalig en kan deze niet veel verder worden teruggebracht zonder het risico op inteelt.

Scenario 3: behoud

Naast de geopolitieke ontwikkelingen vind ik het van belang dat we in Nederland een bijdrage leveren aan onderzoek en innovatie, met name het bestrijden van (levensbedreigende) ziekten. Het BPRC heeft een belangrijke bijdrage geleverd in het testen van SARS-CoV-2-vaccins, maar doet ook onderzoek naar bijvoorbeeld Parkinson, Alzheimer en multiple sclerose. Ik vind het van belang dat, indien het BPRC daarvoor kiest, dit type onderzoek met NHP doorgang kan vinden, zolang dit strikt noodzakelijk is. Daarnaast moet de nadruk nog blijven liggen op de wettelijke vereiste 3R-benadering: vervanging, vermindering en verfijning van NHP-experimenten.

Scenario 4: mogelijke toename

In de afgelopen jaren hebben onderzoekers, overheden en andere betrokkenen in Nederland ingezet op het verminderen van proeven met NHP's. Het uitbreiden van de mogelijkheden van het BPRC om meer NHP's te houden en meer proeven met NHP's uit te voeren, gaat in tegen de lijn van vermindering die we gezamenlijk hebben ingezet. Wereldwijd zie ik dat het aantal proeven met NHP's juist toeneemt en dat landen buiten de EU investeren in het bouwen van nieuwe primatencentra uit een behoefte om zelfvoorzienend te zijn. Dit gaat vaak gepaard met een lagere standaard voor dierenwelzijn. Dit is een onwenselijke ontwikkeling. Ik ga me inzetten om in Europa te verkennen wat de mogelijkheden zijn om primatencentra hechter organisatorisch te laten samenwerken en eventueel het NHP-onderzoek op enkele locaties in Europa te bundelen. Dit vanuit de gedachte dat dit kan leiden tot effectiever onderzoek, een verbetering van het dierenwelzijn en een reductie van het totale aantal NHP-experimenten in Europa.

Voorlopig behoud in Nederland, inzet op Europese reductie

Met het BRPC hebben we in Nederland een toonaangevende onderzoeksfaciliteit, die internationaal gezien vooroploopt op het gebied van dierenwelzijn. In de afgelopen jaren heeft het BPRC een forse reductie doorgevoerd van het aantal (proeven met) NHP's. Ik stel op basis van de bevindingen van de commissie vast dat verdere reductie niet of nauwe-

lijks mogelijk is, omdat de populatie genetisch gezond moet blijven om het instituut effectief te laten opereren.

Daarom kies ik nationaal voor de komende vijf jaar voor scenario 3 (voorlopig behoud van NHP-onderzoek) en het sterker inzetten op de ontwikkeling van proefdiervrije onderzoeksmodellen. De nadruk blijft onverminderd liggen op de wettelijke vereiste 3R-benadering: vervanging, vermindering en verfijning van NHP-experimenten. Bij dit scenario hoort voor mij nadrukkelijk een blijvende versterking van de positie van Nederland als gidsland voor de ontwikkeling en toepassing van proefdiervrije onderzoeksmodellen. Dit is van groot belang voor onze ambitie om volledig zonder proeven op NHP's af te kunnen.

In Europa ga ik me inzetten voor een reductie van het totale aantal NHP-experimenten, met behoud van de Europese strategische autonomie en ten behoeve van excellent wetenschappelijk onderzoek en de pandemische paraatheid. Dit wil ik doen door in Europa het gesprek aan te gaan over betere samenwerking, waaronder het delen van onderzoeksdata uit NHP-experimenten, specialisatie/profilering van de verschillende primatencentra en het stimuleren van de wisselwerking tussen proefdiervrije onderzoeksmodellen en NHP-onderzoek. Hiervoor ga ik onder andere verkennen of organisatorische samenwerking en eventuele bundeling van NHP-onderzoek op enkele locaties in Europa haalbaar en wenselijk is. Daarbij zet ik in op het beste primatenonderzoek op de beste plek in Europa met de hoogste dierenwelzijnstandaarden, zolang proeven op NHP's nog noodzakelijk zijn.

Toekomst proefdiervrij

Ik ben ervan overtuigd dat de toekomst proefdiervrij moet zijn. Daarom wil ik de komende periode, nog sterker dan de afgelopen jaren, inzetten op de ontwikkeling van proefdiervrije onderzoeksmodellen, zodat het NHP-onderzoek, en liefst zo snel mogelijk, niet meer nodig is. Ik wil dat Nederland voorop blijft lopen in deze transitie en tot de wereldtop behoort op het gebied van proefdiervrij medisch onderzoek door het belangrijke fundamentele onderzoek en de zoektocht naar geneesmiddelen en behandelmethoden voor levensbedreigende ziektes voort te zetten en versterken.

Om deze transitie te bereiken is er meer samenwerking nodig tussen onderzoekers die vooral NHP-onderzoek doen en onderzoekers die NAM's ontwikkelen en toepassen. De commissie schrijft in haar rapport dat verscheidene deskundigen van buiten het BPRC aangeven dat het alternatieven-onderzoek bij het BPRC te geïsoleerd gebeurt. Er is veel winst te behalen bij meer samenwerking met onder andere universitaire onderzoekers die gespecialiseerd zijn in NAM's, hetgeen zowel de kwantiteit als kwaliteit van het BPRC onderzoek naar proefdiervrije onderzoeksmodellen ten goede komt. Andersom kunnen de historische en nieuwe data van NHP-onderzoek, en de ervaring met bewezen en nieuwe methodes van het BPRC, van groter belang zijn voor onderzoekers die aan NAM's werken. Ik ben voornemens hierover met het BPRC in gesprek te gaan en een nieuw ambitieplan voor de komende vijf jaar op te laten stellen door het BPRC. Ik zal het BPRC vragen om dit plan op te stellen na consultatie van universitaire onderzoekers en organisaties die een belangrijke rol spelen in de transitie naar proefdiervrije onderzoeksmodellen, zoals het TPI-programma en Centrum Proefdiervrije Biomedische Translatie (CPBT).

In het plan moeten afspraken komen te staan over het verder verleggen van de focus in de richting van nieuwe onderzoeksmodellen, met het oog

op een maximale inzet op de ontwikkeling van proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden en de uiteindelijke uitfasering van het onderzoek met NHP's. Onderdeel van de afspraken met het BPRC kan zijn dat een groter deel van de subsidie van het BPRC aan de ontwikkeling van proefdiervrije onderzoeks- en testmethoden wordt besteed, waarmee wordt voldaan aan de wens van de Kamer zoals geuit in de motie Teunissen[10]. Ook ga ik in gesprek met NWO en ZonMw, omdat ik het met de commissie eens ben dat het goed zou zijn als het BPRC de mogelijkheid krijgt om als hoofdaanvrager subsidieverzoeken bij NWO en ZonMw in te dienen, in het belang van de kwaliteit van het onderzoek en betere samenwerking tussen het BPRC en andere kennisinstellingen.

De commissie wijst er op dat de wetenschappelijke ontwikkelingen zo snel gaan dat het niet onwaarschijnlijk is dat de situatie over bijvoorbeeld 5–10 jaar weer wezenlijk anders is. Het is daarom goed om over vijf jaar opnieuw een onafhankelijk onderzoek te laten doen naar de mogelijkheid om het aantal proeven op NHP's verder te verlagen, zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen. Op dat moment biedt de term *unmet medical needs* wellicht betere houvast om onderscheid te maken in typen ziektes, zoals wordt benoemd door de commissie. Hierbij merk ik tevens op dat relevante termen en definities vooral op Europees niveau worden bepaald. Ik neem de voorstellen van de onderzoekscommissie daarom mee in mijn gesprekken op Europees niveau. Zoals gezegd wil ik in de tussentijd laten verkennen of organisatorische samenwerking en eventuele bundeling van NHP-onderzoek op enkele locaties in Europa haalbaar en wenselijk is.

Aanvullende acties en maatregelen

Het rapport van de commissie geeft aanleiding om ook op een aantal andere punten stappen te zetten. De commissie geeft onder andere aan dat NAM-onderzoek verder gestimuleerd moet worden hetgeen – gezien de recente financiële investeringen – niet zozeer bereikt wordt met meer geld, maar vooral door coördinatie van onderzoeksbeleid, vernieuwing van de relevante wetenschappelijke opleidingen, en aanpassing van de beoordelingspraktijk. Samen met de partners in het TPI-programma ben ik hiermee aan de slag en blijf ik me hiervoor inzetten.

De volgende drie acties zijn inmiddels lopend beleid, zoals eerder beschreven door de Staatssecretaris van LVVN in zijn brief aan uw Kamer.[11] Ten eerste heeft het kabinet € 124,5 miljoen (€ 55 miljoen onvoorwaardelijk en € 69,5 miljoen voorwaardelijk) vanuit het Nationaal Groeifonds geïnvesteerd in het CPBT. Het CPBT brengt partijen uit de gehele ontwikkelingsketen samen, met als doel om proefdiervrije innovaties beter hun weg te laten vinden naar de praktijk. Daarnaast worden er waardevolle inzichten opgedaan over de knelpunten die bestaan bij de validatie, kwalificatie, acceptatie en implementatie van proefdiervrije innovaties. Partijen uit de keten worden geadviseerd en getraind. Dit centrum vormt een belangrijke investering, ook voor de voortrekkersrol die Nederland, binnen Europa, in de versnelling van de transitie naar proefdiervrije innovaties inneemt.

Ten tweede wordt er samen met NWO een investering gedaan van € 3,6 miljoen naar effectieve validatie en acceptatie van proefdiervrije

[10] Tweede Kamer, vergaderjaar 2023–2024, 36 410 VIII, nr. 96
[11] Kamerstukken II 2024/2025, 32 336, nr. 154

modellen voor regulatoire testen van chemische stoffen, om zo minder dierproeven noodzakelijk te maken.

En ten derde maakt het kabinet zich hard om een voorstel op de European Research Area (ERA) beleidsagenda te zetten genaamd «Accelerating new approach methodologies (NAMs) to advance biomedical research and testing of medicinal products and medical devices». Een van de doelen van dit voorstel is om tot Europese afspraken te komen waar NAM's aan moeten voldoen voor breed gebruik van veiligheidstesten van geneesmiddelen, fundamenteel- en toegepaste biomedische wetenschap. Dit zodat minder dierproeven nodig zijn.

Het verdient volgens de commissie aanbeveling om voor infectieziekten-onderzoek een streefbeeld te ontwikkelen en de al bestaande streefbeelden voor neurowetenschappen en immunologie verder uit te werken en implementeren. In de streefbeeldbenadering staat niet het vervangen van NHP-experimenten centraal, maar is de achterliggende onderzoeksvraag leidend, waardoor ook heel andere onderzoeksstrategieën in zicht komen, gebruik makend van NAM's en met minder of geen NHP's. Ik vind dit een goede suggestie en zal, samen met het Ministerie van LVVN, hierover in gesprek gaan met het Nationaal Comité advies dierproeven.

De commissie geeft aan dat de publicatiepraktijk verbeterd kan worden door pre-registratie van dierproeven en toepassing van de ARRIVE[12] richtlijnen te verlangen en zo de kwaliteit, transparantie en beschikbaarheid van onderzoeksdata te verbeteren. Zoals toegezegd in het commissiedebat dierproeven van 29 januari jl. ga ik, samen met het Ministerie van LVVN, in gesprek met NWO en ZonMw over in hoeverre de ARRIVE-richtlijnen verplicht kunnen worden bij het gebruik van dierproeven voor wetenschappelijk onderzoek.

Tot slot

De commissie heeft met dit rapport laten zien hoe complex het vraagstuk van proeven met NHP's is. Zowel vanwege de ethische dilemma's, als vanwege onzekere internationale factoren en het op sommige onderdelen ontbreken van wetenschappelijke consensus. Wat mij ook duidelijk is geworden is dat het BPRC een vooraanstaand onderzoeksinstituut is, waar kwalitatief hoogwaardig onderzoek wordt gedaan met de NHP als diermodel. Zo lang er proeven met NHP's noodzakelijk zijn, is het BPRC daar de beste plek voor.

Tegelijk ga ik mij maximaal inzetten voor de ontwikkeling van nieuwe modellen voor NHP-onderzoek. Daarin zie ik een belangrijke rol voor het BPRC, nog vaker in samenwerking met andere kennisinstellingen. Elke keuze die we in de politiek en maatschappij met elkaar maken over de toekomst van NHP-onderzoek in Nederland, raakt de onderzoekslijnen die het BPRC met grote precisie en veel toewijding heeft opgezet. Zulke keuzes moeten we niet lichtvaardig maken.

Ik vind het van groot belang dat we nu en in de toekomst de Europese strategische autonomie borgen en gelijktijdig zorgen voor een reductie van het totaal aantal NHP-experimenten in Europa. Het terugbrengen van het aantal proeven op NHP's is een internationaal vraagstuk en vraagt goede samenwerking tussen verschillende primatencentra in Europa.

De Minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap,
E.E.W. Bruins

[12] ARRIVE staat voor «Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments».

BIJLAGE 2:

EXPORT BPRC

In het commissiedebat dierproeven van 29 januari jl. heb ik uw Kamer toegezegd bij het BPRC na te gaan hoe vaak er NHP's worden getransporteerd naar het buitenland en wat daar de redenen voor zijn. Het transporteren van NHP's is gebonden aan strenge regels en valt onder de CITES-overeenkomst voor de bescherming van uitheemse diersoorten. Elk transport wordt gemeld aan de NVWA, die daar als competente autoriteit ook toestemming voor moet geven.

De transportcijfers van NHP's naar het buitenland vanuit het BPRC waren de afgelopen jaren als volgt:

Tabel 1. Aantallen NHP transport naar het buitenland vanuit het BPRC.

Jaartal	2024	2023	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016
Aantal	3	19	13	42	70	30	0	8	5

De piek lag met 70 dieren in 2020, tijdens de COVID-pandemie, toen er een wereldwijd tekort was aan NHP's. Zowel resusapen, Java-apen, als witoorpenseelapen zijn de afgelopen jaren getransporteerd naar het buitenland. Voornaamste reden voor de export is dat het BPRC in gaat op een verzoek om proefdieren van internationale (samenwerkende) onderzoeksgroepen.

De kolonie witoorpenseelapen is binnen het BPRC over de jaren heen relatief klein geworden. Omdat het BPRC zich heeft gecommitteerd aan de verkleining van de kolonie naar ongeveer 1.000 NHP's en er per apensoort een genetisch voldoende diverse groep van apen beschikbaar moet zijn om inteelt te voorkomen, heeft het BPRC besloten de kolonie witoorpenseelapen in zijn geheel af te bouwen. Het BPRC heeft momenteel nog een groep van 50 witoorpenseelapen waar dit jaar een bestemming voor wordt gezocht. Het streven is om de witoorpenseelapen een onderzoeksbestemming te geven bij een onderzoeksinstellingen waar het BPRC mee samenwerkt en waar het dierenwelzijn door het BPRC is beoordeeld en kwalitatief goed is bevonden. Het BPRC heeft mij verzekerd dat er niet speciaal voor de export wordt gefokt.

nota

TER ONDERTEKENING
Aan: MOCW, SOCW

Financieel-Economische Zaken

Van
[redacted]
Persoonsgegeven

Datum
25 augustus 2025

Referentie
54088872

Bijlagen

NtO voor wat betreft de Nota naar aanleiding van het verslag wijziging begrotingsstaten OCW 2025 (VJN)

Aanleiding

De Vaste Commissie voor Onderwijs, Cultuur en Wetenschap van de Eerste Kamer heeft middels een verslag vragen gesteld over de wijziging van de begrotingsstaten van het ministerie van OCW voor het jaar 2025 (de wijzigingen samenhangende met de Voorjaarsnota).

In de bijlage treft u de nota naar aanleiding van het verslag aan. De antwoorden hierin zijn opgesteld door de directies en vervolgens afgestemd met FEZ, de DG's/SG en Financiën.

Let op: u krijgt in verband met de wens tot verzending op dinsdag 2 september (zie ook toelichting) de antwoorden parallel voorgelegd. De vragen zijn door middel van een kleurcodering ingedeeld naar bewindspersoon, zie voor de verdeling de nota naar aanleiding van het verslag.

Geadviseerd besluit

Wij vragen u om een akkoord te geven op de opgestelde lijn van beantwoording. Indien u akkoord bent, wordt u verzocht de aanbiedingsbrief aan de voorzitter van de Eerste Kamer te ondertekenen. Indien u nog opmerkingen heeft dan worden deze na ontvangst verwerkt en ontvangt u maandag 1 september (nadat de ministerraad over de augustusbesluitvorming is geweest) een nieuwe versie voor akkoord en verzending.

Toelichting

- Bijna alle vragen gaan over de onderwijskansenregeling en het amendement Kostić c.s. (dierproeven).
- [redacted]
  Eenheid Kabinet

- o [redacted]
  Eenheid Kabinet
  [redacted]
- [redacted]
  Eenheid Kabinet
  [redacted]
- [redacted]
  Eenheid Kabinet
  [redacted]
- De vragen over het amendement Kostić c.s. over middelen voor het verminderen van apenproeven zijn mede namens de staatssecretaris Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur (LVVN) en de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport beantwoord. Dit is ook opgenomen in de aanbiedingsnota die meegestuurd wordt met het verslag aan de Eerste Kamer. Let wel, de antwoorden m.b.t. de apenproeven zijn op deze departementen afgestemd tot en met DG en worden nu parallel aan u voorgelegd aan de BWL aldaar.
- Hieronder vindt u ter informatie nog een uitgebreidere toelichting over het amendement Kostić c.s.

Extra toelichting m.b.t. vragen amendement Kostić c.s.

Beantwoording Eerste Kamervragen

De voorgestelde beantwoording van de huidige Eerste Kamervragen naar aanleiding van het amendement Kostić c.s. is in de volgende lijn:

- U houdt vast aan het kabinetsbeleid zoals geformuleerd in de brief van uw ambtsvoorganger van 11 april 2025. Er is geen nieuwe informatie waardoor ander beleid nu gerechtvaardigd zou zijn.
- Het amendement heeft geen afdwingbare gevolgen, omdat het de begrotingswet niet aanpast. Daardoor werkt het amendement in de praktijk als een motie, er wordt namelijk geen bedrag in gewijzigd. Het amendement vraagt uitsluitend om een oormerk toe te voegen aan een subsidie. Daar ziet een begrotingswet niet op.
- U geeft invulling aan het amendement door te benadrukken dat het pad naar een proefdiervrije toekomst veilig moet worden bewandeld. Op dit moment kan het verder afbouwen van proeven met NHP nog niet veilig.
- Het kabinet zet in op de ontwikkeling van proefdiervrije onderzoeksmodellen, bijvoorbeeld met een investering van € 124,5 mln. uit het Nationaal Groeifonds.

Achtergrond

Het lid Kostić heeft bij de voorjaarsnota een amendement ingediend over de subsidie vanuit OCW aan het Biomedical Primate Research Centre (BPRC). Bij het BPRC worden proeven gedaan met niet-humane primaten (apen, geen mensapen). Dit onder andere naar de voorkoming en genezing van

infectieziekten, zoals hiv/aids, tuberculose, malaria en dengue, en onderzoek naar aandoeningen met een grote impact op de volksgezondheid zoals MS, Alzheimer, Parkinson en reumatoïde artritis. Het BPRC heeft een belangrijke rol gespeeld bij het testen van vaccins tegen Covid-19.

In de Kamer pleiten verschillende partijen (PvdD, GroenLinks-PvdA, PVV) voor het stopzetten van de subsidie aan het BPRC en daarmee proeven met apen. Naar aanleiding van een motie in de Kamer is een onafhankelijk onderzoek uitgevoerd naar de mogelijkheid om het aantal proeven op niet-humane primaten (NHP) verder te verlagen zonder dat dit gevolgen heeft voor het onderzoek dat strikt noodzakelijk is voor de bestrijding van levensbedreigende ziekten en uitbraken van infectieziekten die de volksgezondheid bedreigen.

Uw ambtsvoorganger heeft naar aanleiding van dit onderzoek op 11 april 2025 een brief gestuurd naar de Tweede Kamer waarin hij heeft aangegeven dat het kabinet kiest voor het behoud van onderzoek met NHP in Nederland en het voortzetten van de publieke financiering van het BPRC. Argumenten zijn:

- de geopolitieke ontwikkelingen en het belang van pandemische paraatheid;
- de hoge kwaliteit van het onderzoek bij het BPRC en het belang dat Nederland een bijdrage blijft leveren aan wereldwijd onderzoek voor de bestrijding van ernstige (infectie)ziekten en dat dierproefvrije modellen hierin nog niet volledig volstaan;
- dat de huidige fokkolonie bij het BPRC al relatief kleinschalig is en niet veel verder kan worden teruggebracht zonder het risico op inteelt;
- de hoge welzijnstandaarden bij het BPRC en dat afbouw van de publieke financiering van het BPRC waarschijnlijk tot gevolg heeft dat onderzoek met NHP in het buitenland wordt voortgezet, waar de dierenwelzijnsstandaarden over het algemeen lager liggen.

Naar aanleiding van de brief van 11 april 2025 is er bij de voorjaarsnota een amendement ingediend door PvdD, PVV, GroenLinks-PvdA, SP, DENK, Volt en JA21 (76 zetels). De overige partijen stemden tegen: VVD, NSC, D66, BBB, CDA, CU, FVD en SGP (74 zetels).
De toelichting van het amendement Kostić bevat verschillende elementen.

- Het amendement stelt voor om te kiezen voor *vermindering* van het aantal proeven op NHP.
- Tegelijkertijd wordt genoemd dat het aantal proeven op apen zo snel mogelijk, en veilig, moet worden *afgebouwd*.
- Het amendement beoogt jaarlijks € 2,5 miljoen extra in de subsidie aan het BPRC te oormerken voor onderzoek naar alternatieven, totdat in 2030 de gehele subsidie van het BPRC aan alternatieven wordt besteed. Het amendement beoogt hiermee een enorme impuls te geven aan innovatief proefdiervrij onderzoek en aan een toonaangevend en toekomstbestendig BPRC.
- Het amendement biedt de mogelijkheid om alternatieve financiering te verwerven voor proeven met NHP, ook na 2030. Dit kan zowel vanuit opdrachtgevers of een alternatieve subsidieregeling.

De verschillende wensen die samenkomen in het amendement, kunnen *niet allemaal tegelijkertijd en budgetneutraal worden uitgevoerd*. Zonder aanvullende financiering gaat de gehele exploitatiesubsidie van het BPRC in 2030 naar

onderzoek voor alternatieven. Vanwege de hoge vaste en doorlopende kosten voor het in stand houden van de kolonie, betekent dit dat er over een paar jaar onvoldoende middelen over blijven om de NHP-kolonie bij het BPRC te behouden.