È stato mantenuto il testo originale a fronte, perciò la traduzione è necessariamente letterale, oltre il limite di eleganza e di scorrevolezza che una traduzione più libera avrebbe permesso, ciò a discapito di una traduzione un po' "rude" di alcuni termini specifici.

Transition to non-animal research	*Transizione alla ricerca senza animali*
onopportunitiesforthephasingoutof animal procedures and the stimulation of innovation without laboratory animals Opinion of the **Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad)**	Sulla opportunità di eliminare gradualmente la sperimentazione animale e stimolare un'innovazione senza animali da laboratorio Opinione del **Comitato Nazionale olandese per la protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (NCAD)**
The NCad and its methods The Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad) was appointed for the protection of animals used for scientific and educational purposes. NCad aims to make a significant contribution to minimising laboratory animal use, both at national and international level. This will involve giving advice, exchanging knowledge, and developing both national and international networks. The ethical review of animal procedures is of pivotal importance in this regard, as are the 3Rs (Replacement, Reduction and Refinement). Members of the NCad Herman Koëter (chairman), Henriëtte Bout, Coenraad Hendriksen, Jan-Bas Prins, Pieter Roelfsema, Reineke Hameleers and Wim de Leeuw.	Il NCad e i suoi metodi Il **Comitato Nazionale Olandese per la protezione degli animali utilizzati a fini scientifici** (**NCad**) è stato nominato con lo scopo di proteggere gli animali utilizzati a fini scientifici e didattici. NCAD si propone di dare un contributo significativo a ridurre al minimo l'uso degli animali da laboratorio, sia a livello nazionale che internazionale. A tal fine faremo opera di consulenza, solleciteremo lo scambio di conoscenze e lo sviluppo di network nazionali e internazionali. L'esame etico delle procedure sugli animali è di fondamentale importanza in questo senso, come lo sono le 3R (Replacement/Sostituzione, Reducement/ Riduzione e Refinement/Perfezionamento). I membri del NCAD Herman Koëter (presidente), Henriëtte Bout, Coenraad Hendriksen, Jan-Bas Prins, Pieter Roelfsema, Reineke Hameleers e Wim de Leeuw.
Summary World leader in innovations without laboratory animals by 2025. That is the aim of the Dutch Minister for Agriculture, Martijn van Dam. In March 2016, the Minister asked the Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad) to draw up a schedule for the phasing out of animal procedures. Initially, this request caused consternation among those involved with animal procedures. This was evident from the two workshops run by NCad in June and July and from the public consultation that took place in September. The use of animals for research and education is a highly complex issue, particularly given the diverse and at times conflicting interests involved. Much of our current understanding of the way the body works and the causes of and treatments for illnesses derives from research that involved experiments on animals. But these animal procedures have gone hand in hand with animal suffering	Sommario Essere leader mondiale nelle innovazioni senza animali da laboratorio **entro il 2025**. Questo è l'obiettivo del ministro olandese dell'agricoltura, Martijn van Dam. Nel mese di marzo 2016, il Ministro ha chiesto al Comitato Nazionale Olandese per la protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (NCad)) di elaborare un calendario per l'abbandono graduale delle procedure sugli animali. Inizialmente, questa richiesta ha causato costernazione tra coloro che sono coinvolti nelle procedure sugli animali. Ciò è emerso dai due *workshop*, gestiti da NCad in giugno e luglio e dalla consultazione pubblica realizzata in settembre. L'uso di animali per la ricerca e l'educazione è una questione molto complessa, soprattutto in considerazione dei diversi e a volte contrapposti interessi coinvolti. Dagli esperimenti sugli animali proviene molto del nostro sapere sul funzionamento del corpo, sulla causa delle malattie e il loro trattamento. Ma il risvolto di questa sperimentazione è

that ranged from mild to substantial. Based on the input of the many experts consulted and its own expertise, the NCad has produced the following opinion: 'Transition to non-animal research methods – On opportunities for the phasing out of animal procedures and the promotion of innovation without laboratory animals'. This opinion contains specific recommendations for accelerating the transition from animal procedures to innovative non-animal research methods.

Although there is scientific, economic and social potential for innovations without laboratory animals, according to the NCad, these are currently not being sufficiently exploited to promote and accelerate the transition process. Only with a broad-ranging and coordinated effort by the ministries involved and other stakeholders can significant progress be made in reducing the use of laboratory animals in research.

The NCad makes recommendations under three different themes: Clear transition objectives, Transition strategy and Management of the transition.

sempre stata la sofferenza degli animali fosse essa lieve o molto severa. Sulla base degli input dei numerosi esperti consultati e della propria esperienza, il NCad ha prodotto l'opinione che segue, intitolato: 'Sulla opportunità di eliminare gradualmente la sperimentazione animale e stimolare un'innovazione senza animali da laboratorio' Tale opinione contiene raccomandazioni specifiche per accelerare il passaggio dalla sperimentazione animale a metodi innovativi di ricerca non animale.

A nostro avviso, il grande potenziale di innovazione oggi esistente sia sul terreno scientifico che su quello sociale ed economico per una ricerca senza animali da laboratorio non viene colto né sfruttato a sufficienza per promuovere e accelerare il processo di transizione. Solo con uno sforzo di ampio respiro e coordinato fra i Ministeri coinvolti e le altre parti interessate sarà possibile compiere progressi significativi nel ridurre l'uso di animali da laboratorio nella ricerca.

Il NCAD suddivide le proprie raccomandazioni in tre capitoli: Chiarezza di obiettivi, Strategia della transizione e Gestione della transizione.

Clear transition objectives

If we are to make the transition to non-animal research methods, we must make a paradigm shift away from existing mindsets and practices. That way, says the NCad, we can focus heavily on innovations without laboratory animals in a number of fields in the period up to 2025. In the case of *regulatory research*, the NCad sees potential for a significant reduction in the use of laboratory animals. The use of laboratory animals in regulatory safety testing of chemicals, food ingredients, pesticides and (veterinary) medicines can be phased out by 2025, whilst maintaining the existing safety level. The same applies to the use of laboratory animals for the release of biological products, such as vaccines. At this stage, regulatory pre-clinical research cannot be phased out at the same pace.

In the field of *fundamental scientific* research, the opportunities for a substantial reduction in the use of laboratory animals vary from one field to another. The NCad recommendation to the Minister for Agriculture concerns the development of a ten-year vision for each area of fundamental scientific research (or for each cluster of disciplines) in consultation with the public and the scientific community. These visions must include clear transition objectives that are linked to the core focus of the area of research concerned. They must also give an insight into the potential of innovations without laboratory animals in these areas.

The NCad believes that, in the field of *applied and translational research*, more rapid progress can be made than is being made at the present time. There is a great deal of

Chiarezza degli obiettivi di transizione

Per realizzare il passaggio a metodi di ricerca non animale, è necessario un cambiamento di paradigma radicale, lontano dagli schemi mentali e dalle pratiche esistenti.
Solo così facendo, dice il NCad, sarà possibile concentrarsi sulle necessarie innovazioni senza animali da laboratorio in un certo numero di campi nel periodo che va di qui al 2025. Secondo il NCad in ambito regolatorio esiste la possibilità di una rilevante riduzione nell'utilizzo degli animali da laboratorio. L'uso di animali nei test tossicologici regolatori di sostanze chimiche, ingredienti alimentari, pesticidi e farmaci (veterinari) può essere gradualmente eliminato entro il 2025, pur mantenendo il livello di sicurezza esistente. Lo stesso vale per il controllo di qualità di prodotti biologici quali i vaccini. In questa fase, la ricerca pre-clinica regolatoria non può essere eliminata con lo stesso ritmo.

Nel campo della *ricerca scientifica di base*, le opportunità di ridurre in modo sostanziale l'uso degli animali variano a seconda del settore.
La raccomandazione NCad al Ministro dell'agricoltura riguarda lo sviluppo di una strategia per ciascuna delle aree in cui si suddivide la ricerca scientifica di base (o per ciascun gruppo di discipline) in consultazione con il pubblico e la comunità scientifica. Gli obiettivi della transizione devono essere fissati in modo chiaro in accordo con la natura di ciascun settore di ricerca. E per ogni singolo settore occorrerà parimenti prefigurare le possibili innovazioni in direzione di una ricerca senza senza animali.

Il NCad ritiene che, nel campo della *ricerca applicata e traslazionale*, si può progredire più rapidamente di quanto si faccia al momento attuale. C'è un grande potenziale

innovative potential that could be better exploited. In this context, the NCad advises the Minister for Agriculture to focus more heavily on innovations without laboratory animals, amongst others in the field of the development of human models for human diseases and by promoting cross-sectoral and multidisciplinary collaboration on innovation policy. That way, the Netherlands can be an international leader in the field of innovations without laboratory animals in this area of research by 2025. The use of laboratory animals in *education and training* can be significantly reduced. The NCad points in this context to alternative teaching models and ethical reflection, i.e. changing the mindset of young professionals with regard to the use of animals. The NCad recognises that the use of laboratory animals in training professionals involved in the field will continue to be necessary to a certain extent, but believes that, here too, cultivating a mindset that does not rely on laboratory animals will help keep the number of animal procedures to a minimum.	d'innovazione che potrebbe essere sfruttato meglio. In questo contesto, il NCad consiglia il ministro dell'Agricoltura dell'Agricoltura di concentrarsi più intensamente sulle innovazioni senza animali da laboratorio, specie nel campo dello sviluppo di modelli umani per le malattie umane e promuovendo collaborazioni intersettoriali e multidisciplinari in fatto di politica dell'innovazione. Così facendo, i Paesi Bassi possono diventare un leader internazionale nel campo delle innovazioni senza animali da laboratorio in questo settore della ricerca entro il 2025. L'uso di animali da laboratorio in materia di *istruzione e formazione* può essere notevolmente ridotto. Il NCad punta, in questo contesto, a modelli di insegnamento alternativi e a riflessione etica, cioè cambiando la mentalità dei giovani professionisti per quanto riguarda l'uso di animali. Il NCad riconosce che l'uso di animali da laboratorio nella formazione di professionisti che operano nel settore continuerà ad essere necessaria in una certa misura, ma ritiene che, anche in questo caso, il coltivare una mentalità che non si basa su animali da laboratorio contribuirà a mantenere il numero di procedure animali a un minimo.
## Transition strategy By promoting innovations without laboratory animals and exploiting them to the full, the use of laboratory animals can be reduced. The NCad has formulated a number of strategic recommendations that may help to speed up the transition process. The NCad offers the Minister for Agriculture the following recommendations: -Work at the international level to obtain a review of the regulatory risk assessment process. Given the international nature of this area of research and the regulations involved, a new approach to risk will only succeed in the context of major international collaboration; -Make the Ministry of Economic Affair's innovation policy more chain oriented, in order to encourage multidisciplinary collaboration and to allow promising innovations without laboratory animals to progress more easily from development to actual application; -Invest in the valorisation and acceptance of non-animal testing methods, e.g. through backward validation studies; -Ensure that better use can be made of data from human subject research. The options in this context should be investigated further by a designated party; -Invest in risk communication and the investigation of risk acceptance. The effective protection of people and animals will benefit from a modern approach to risk management. The NCad's recommends the adoption of a radically different approach to risk. In this context, it is important that the extent to which health risks are safeguarded by the chosen research methods is made more transparent; -The Minister for Agriculture should, in the context of the transition strategy, monitor, evaluate and disseminate	## Strategia della transizione L'uso di animali da laboratorio può essere ridotto promuovendo innovazioni senza animali da laboratorio e sfruttandole al massimo. Il NCad ha formulato una serie di raccomandazioni strategiche che possono aiutare ad accelerare il processo di transizione. Il NCad offre al ministro dell'Agricoltura le seguenti raccomandazioni: • Lavorare a livello internazionale per ottenere una revisione del processo regolatorio di valutazione del rischio. Data la natura internazionale di questo settore della ricerca e delle norme coinvolte, un nuovo approccio al rischio avrà successo solo nel contesto di una grande collaborazione internazionale; • Rendere la politica di innovazione del Ministero degli Affari Economici di innovazione più *chain oriented* (orientata al concatenamento), al fine di incoraggiare la collaborazione multidisciplinare e consentire alle innovazioni promettenti senza animali da laboratorio di progredire più facilmente dallo sviluppo alla effettiva applicazione; • Investire nella valorizzazione e nell'accettazione di metodi di sperimentazione non animale, per esempio attraverso studi di validazione retrospettiva; • Garantire che venga fatto il miglior uso possibile dei dati human-based. Le opzioni in questo contesto dovrebbero essere studiate ulteriormente da un ente ad hoc; • Investire nella comunicazione del rischio e nella ricerca dell'accettazione del rischio. La protezione efficace delle persone e degli animali potrà beneficiare di un approccio moderno alla gestione dei rischi. Il NCad raccomanda l'adozione di un approccio radicalmente diverso al rischio. In questo contesto, è importante che sia resa più trasparente la misura in cui rischi per la salute sono tutelati dai metodi di ricerca scelti; • Nel contesto della strategia di transizione, il ministro dell'Agricoltura dovrebbe, nel contesto della strategia di transizione, monitorare, valutare e diffondere le conoscenze

knowledge around innovation without laboratory animals and 3R alternatives. The NCad advises the Minister to make monitoring and evaluation of the phasing out of animal procedures a priority, and refers in this context to its earlier recommendation on the development of a data warehouse. The NCad also believes that it would be a good idea to create an Innovations Without Laboratory Animals Index in collaboration with other countries, along the lines of the Access to Medicine Index.

in fatto di sperimentazione senza animali e sulle alternative 3R. Il NCad consiglia al Ministro di considerare una priorità il monitoraggio e la valutazione del processo di eliminazione per gradi delle procedure sugli animali, e si riferisce, in questo contesto, alla sua precedente raccomandazione sullo sviluppo di un Centro per la raccolta dei dati. Il NCad ritiene inoltre che sarebbe una buona idea creare un Indice delle Innovazioni Senza Animali da Laboratorio in collaborazione con altri paesi, lungo le linee dell' Access to Medicine Index.

Management of the transition

The transition to non-animal research methods will not happen on its own; it will require management and focus. International collaboration involving all stakeholders is the key to success.

The NCad advises the Minister for Agriculture to play a guiding role in the process, and to also involve other ministries in order to ensure that a consistent and coherent policy is developed at national level.

Transforming the Interdepartmental Working Group on Alternatives to Animal Procedures (*Interdepartementale Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven*) into an Interdepartmental Management Group will ensure that work is consistent and collaborative and that the policy on the use of animals in research is linked to other policy issues. In addition, the NCad recommends establishing an Programma for Innovation Without Laboratory Animals as a new route within the National Science Programma, based on a joint approach by all national stakeholders. This Programma for Innovation Without Laboratory Animals must focus on specific objectives that are both ambitious and achievable.

The NCad believes that the Netherlands is in a unique position to promote itself at international level as a leader in the field of innovations without laboratory animals. This position can be used to speed up the transition to non-animal research methods at international level also.

Gestione della transizione

Il NCad Il passaggio a metodi di ricerca non animale non avverrà spontaneamente; dovrà essere attentamente gestito e monitorato. Chiave del successo sarà la cooperazione internazionale con il coinvolgimento di tutti i soggetti interessati. Il NCad consiglia al Ministro dell'Agricoltura di svolgere un ruolo guida nel processo, e di coinvolgere anche altri ministeri, al fine di garantire che venga sviluppata una politica armoniosa e coerente a livello nazionale.

Trasformare il Gruppo di Lavoro Interdipartimentale sulle Alternative alla Sperimentazione Animale (*Interdepartementale Werkgroep Alternatieven voor Dierproeven*) in un Gruppo di Gestione Interdipartimentale aiuterà a promuovere una forma di lavoro coerente e collaborativa
e che la politica in materia di uso di animali nella ricerca sia legata ad altre questioni di politica. Inoltre, il NCad raccomanda che venga stabilita un programma [ordine del giorno] per l'Innovazione Senza Animali da Laboratorio come un nuovo percorso all'interno dell'Programma Nazionale delle Scienze, sulla base di un approccio comune da parte di tutti i soggetti nazionali interessati. Questa Programma per l'Innovazione Senza Animali da Laboratorio deve concentrarsi su obiettivi specifici che siano ambiziosi e realizzabili.

Il NCad ritiene che i Paesi Bassi siano in una posizione unica per promuovere se stessi a livello internazionale come leader nel campo delle innovazioni senza animali da laboratorio. Questa posizione può essere utilizzata per accelerare la transizione verso metodi di ricerca non animale anche a livello internazionale.

Keywords

Transition, animal procedures, reduction, phasing out, phase out, 3R alternatives, innovation without laboratory animals, regulation

"The world as we have created it is a process of our thinking. It cannot be changed without changing our thinking." Albert Einstein

Parole chiave

Transizione, procedure animali, riduzione, phasingout (eliminazione per gradi, in quanto processo), phaseout (eliminazione per gradi, concetto statico, in quanto risultato), alternative 3R, innovazione senza animali da laboratorio, regulation (richiesto per legge o regolamento)

"Il mondo come l'abbiamo creato è un processo del nostro pensiero. Non può essere cambiato senza cambiare il nostro pensiero." Albert Einstein

Contents

1. Introduction
2. Request for Opinion
3. Opinion
4. Substantiation of the opinion

Indice

1. Introduzione
2. Richiesta di opinione
3. Opinione
4. Sostanzializzazione dell'opinione

4.1 Clear transition objectives 4.2 Transition strategy 4.3 Management of the transition 5. Appendices Appendix 1: *The Multi-level Perspective (MLP)* Appendix 2: *The context of the desired transition, seen from the Multi-level Perspective (MLP)* Appendix 3: *Knowledge from existing reports and documents* Appendix 4: *Description of workshops in the context of the request for an opinion* Appendix 5: *Input from social media and online consultation* Appendix 6: *Recommendations arising from the consultation of community groups* Sources Notes With thanks to the following experts	4.1 obiettivi di transizione chiari 4.2 Strategia di transizione 4.3 Gestione della transizione 5. appendici Appendice 1: La prospettiva multilivello (MLP) Appendice 2: Il contesto della transizione desiderato, visto dalla prospettiva multilivello (MLP) Appendice 3: La conoscenza da rapporti e documenti esistenti Appendice 4: Descrizione del workshop nel contesto della richiesta di un'opinione Appendice 5: Input da social media e consultazione on-line Appendice 6: Raccomandazioni derivanti dalla consultazione dei gruppi di comunità Fonti Note Si ringraziano i seguenti esperti

1. Introduction

The use of animals for scientific purposes and education and for testing the safety, quality and efficacy of substances has a long history. Experiments involving animals were carried out as far back as the fifth century BC, primarily in order to describe biological systems that at that time were still unknown. Much of our current understanding of the way the body works and the causes of and treatments for illnesses derives from research that involved experiments on animals. In the 21st century, animals are used as a research model for humans and, if veterinary research is involved, for example, also as a model for animals. At the same time, we are witnessing rapid developments in technology. Animals are also used in the context of biological field research, for the production and release of biological products (such as serums and vaccines), for skills training and for educating doctors, vets and other professionals.

Every year, some 11.5 million laboratory animals[1] are used in Europe, about 563,769 of which are used in the Netherlands (2014). In the Netherlands, animal procedures are carried out for regulatory purposes (25.8% in 2014, of which: 9.5% toxicity tests for veterinary medicines, 8.6% for human medicines and 5.4% for industrial chemicals), in the context of applied and translational research (32.1%), in the context of fundamental scientific research (27.6%) and in education (3.2%) and breeding of animals with discomfort (10.5%) [2].

The principles of the 3Rs[3] (Replacement, Reduction and Refinement) were developed some sixty years ago as a framework for the use of animals in research. In recent decades, they have become an integral part of legislation and regulations[4] and scientific experiments involving animals in the Netherlands and the EU. They aim to prevent the use of animal procedures[5] where an alternative that does not involve animals is available. They also aim to ensure that research is conducted in such a way as to minimise the use of animals and to cause as little discomfort, pain and stress to animals as possible, whilst

1. Introduzione

L'uso di animali a fini scientifici e di educazione e per testare la sicurezza, la qualità e l'efficacia di sostanze ha una lunga storia. Esperimenti su animali venivano già effettuati nel lontano V secolo aC, soprattutto al fine di descrivere i sistemi biologici che a quel tempo erano ancora sconosciuti. Molta parte del nostro sapere sul funzionamento del corpo, sulle cause e i rimedi per le malattie ci viene dalla ricerca che ha coinvolto esperimenti sugli animali. Nel 21° secolo, gli animali sono usati come un modello di ricerca per l'uomo e, se è coinvolta la ricerca veterinaria, per esempio, anche come modello per gli animali. Allo stesso tempo, stiamo assistendo a rapidi sviluppi della tecnologia. Gli animali sono utilizzati anche per la produzione e il controllo di prodotti biologici (ad esempio, sieri e vaccini), per la formazione professionale e per la formazione di medici, veterinari e altri professionisti.

Ogni anno, circa 11,5 milioni animali[1] da laboratorio vengono utilizzati in Europa, circa 563.769 dei quali sono utilizzati nei Paesi Bassi (2014). Nei Paesi Bassi, le procedure su animali vengono eseguite a fini regolatori (25,8% nel 2014, di cui: 9,5% test di tossicità per i farmaci veterinari, 8,6% per i medicinali per uso umano e 5,4% per i prodotti chimici industriali), nel contesto della ricerca applicata e traslazionale (32,1%), nel contesto della ricerca scientifica di base (27,6%) e nel settore dell'istruzione (3,2%) e l'allevamento di animali con sofferenza [la selezione artificiale di animali non sani, cioè animali geneticamente modificati con mutazioni/fenotipi sofferenti (ndt] (10,5%) [2].

I principi della 3Rs[3] (sostituzione, riduzione e perfezionamento) sono stati sviluppati una sessantina di anni fa come un impianto concettuale di riferimento per l'utilizzo di animali nella ricerca. Negli ultimi decenni, sono diventati parte integrante di legislazione e regolamenti[4] e degli esperimenti scientifici che coinvolgono gli animali nei Paesi Bassi e nell'UE. Essi mirano a impedire l'uso di procedure animali[5] laddove è disponibile una alternativa senza animali. Mirano inoltre a garantire che la ricerca sia condotta in modo tale da minimizzare l'uso di animali e da causar loro il minor disagio, dolore e stress possibile, pur mantenendo la qualità scientifica della ricerca. La comunità dei ricercatori sta lavorando sodo per l'ulteriore sviluppo e attuazione di metodi

retaining the scientific quality of the research. The research community is working hard on the further development and implementation of 3R methods. Since the current laboratory animal registration system was introduced in the Netherlands in 1978, the use of laboratory animals in the Netherlands has decreased by approximately two thirds [6].

After a sustained downward trend over many years, the number of animals used annually in animal procedures in the Netherlands has remained stable in recent years at around 550,000. Over that period, the volume of scientific research has increased. In other words, it appears that relatively fewer animals are used for a larger research output. The impact of 3R approaches on this relative decrease cannot be identified clearly at this stage. In its opinion "Indicators, management and utilisation of data for monitoring laboratory animal use and 3R alternatives", the NCad recommends increasing insights in this field, amongst others by establishing a data warehouse around the use of animals in scientific procedures.
The question frequently arises in both public and political spheres as to whether it is possible to carry out research without the use of animals or with the use of far fewer animals. Moreover, in recent years, an increasing number of academic publications have suggested that the predictive value of animal models for certain disease processes in humans is variable. Animal models are better for some disease processes than they are for others. This underlines the importance for the value of animal models and other research models to be periodically reviewed by the scientific community.

The government has been pursuing a policy that aims to reduce the number of animal procedures for some time now, albeit with a limited budget. This includes making access to knowledge more efficient and promoting innovations that do not involve animal procedures through national and European grant programmes. In addition, since the end of 2014, the Dutch legislation in this field, which previously involved animal procedures being ethically assessed by Animal Ethics Committees (DECs), has been converted into a regulatory system that involves the awarding of licences for projects involving animal procedures. Here, an ethical assessment is made of the social and scientific benefits as compared with the use of animals and the associated suffering. When making this assessment, the Central Authority for Scientific Procedures on Animals (CCD) takes advice from the DECs.

In the case of many animal models, there are as yet no replacement methods. Moreover, it should be noted that, for practical and legal reasons in particular, many innovations without laboratory animals still struggle to progress from development to application. As a result, many opportunities for reducing the use of laboratory animals are insufficiently recognised [7] and are not exploited. And accepted alternative methods are often not applied consistently.

The debate between the various stakeholders around the

3R. Da quando l'attuale sistema di registrazione degli animali da laboratorio è stato introdotto nei Paesi Bassi nel 1978, l'uso di animali da laboratorio nei Paesi Bassi è diminuito di circa due terzi [6].

Dopo una tendenza costante al ribasso nel corso di molti anni, il numero di animali utilizzati ogni anno nelle procedure animali nei Paesi Bassi è rimasto stabile negli ultimi anni a circa 550.000. Durante questo periodo, il volume della ricerca scientifica è aumentata. In altre parole, sembra che vengano utilizzati relativamente meno animali per un output di ricerca maggiore. In questa fase, non è possibile identificare chiaramente l'impatto degli approcci 3R su questa relativa diminuzione. Nel suo opinione "Indicatori, gestione e utilizzo dei dati per il monitoraggio dell'uso di animali da laboratorio e delle alternative 3R", il NCad raccomanda di aumentare introspezioni in questo campo, tra l'altro, attraverso la definizione di un *data warehouse*, un "magazzino di dati", relativo all'uso di animali nelle procedure scientifiche.
Viene posta spesso, nella sfera sia pubblica che politica, la questione se sia possibile fare ricerca senza l'impiego di animali o con l'uso di molti meno animali. Inoltre, negli ultimi anni, un numero crescente di pubblicazioni accademiche hanno suggerito che il valore predittivo di modelli animali per alcuni processi di malattia negli esseri umani è variabile. I modelli animali sono migliori per alcuni processi di malattia di quanto lo siano per altri. Ciò sottolinea l'importanza che il valore dei modelli animali e di altri modelli di ricerca sia rivisto periodicamente dalla comunità scientifica.

Il governo da qualche tempo sta perseguendo una politica che mira a ridurre il numero delle procedure sugli animali, anche se con un budget limitato. Ciò include rendere più efficiente l'accesso alla conoscenza e promuovere le innovazioni che non comportano procedure sugli animali, attraverso programmi di sovvenzione nazionali ed europei. Inoltre, dalla fine del 2014, la legislazione olandese in questo campo, che in precedenza ha prevedeva che le procedure di origine animale fossero valutate eticamente da Comitati Etici per gli Animali (DECs), è stata trasformata in un sistema regolatorio che consiglia il conferimento di autorizzazioni per progetti che coinvolgono le procedure su animali. Qui, una valutazione etica è fatta di benefici sociali e scientifici rispetto all'uso di animali e la sofferenza associata. Nel fare questa valutazione, l'Autorità Centrale per le Procedure Scientifiche sugli animali (CCD) chiede consiglia ai DECs (comitati etici per gli A.).

Nel caso di molti modelli animali, non ci sono ancora metodi di sostituzione. Inoltre, va notato che, in particolare per motivi pratici e legali, molte innovazioni senza animali da laboratorio stanno tuttora sforzandosi di progredire dallo sviluppo all'applicazione. Come risultato, molte opportunità per ridurre l'uso di animali da laboratorio non sono sufficientemente riconosciuta [7] e non vengono sfruttate. E metodi alternativi accettati spesso non sono applicati in modo coerente.

Il dibattito tra i diversi soggetti interessati attorno all'uso di

use of animals in animal procedures is a heated one. This is an extremely complex issue (a wicked problem)[8] that can be compared, for example, with the debate and issues around climate change and the energy transition that is required as a result. There is little common ground between the many stakeholders involved and the debate is generally conducted in an atmosphere of mistrust.

The issue is also complex on account of the diverse and at times conflicting interests involved. Society needs safe products for consumers and the environment and new methods of treatment for patients. At the same time, it is important to keep the use of animals in research to a minimum. A key question in this debate is how the government intends to safeguard the risks to patients and citizens when commissioning new and existing products and when testing new methods of treatment. In the past, this question may not have been asked in a clear enough way. A second key question concerns the proportion of animal procedures that can be replaced by accepted alternatives or alternative research strategies whilst maintaining the current level of protection (in the case of regulatory testing) and scientific quality.

The multitude of factors and causes means that there is not a single party that can be designated as having sole responsibility for the use of laboratory animals. Moreover, the issue of animal procedures is closely linked with other issues and has an international context, which means that (rapid) change is often not forthcoming. And a sense of urgency with regard to the implementation of changes in the field of animal procedures often appears to be lacking among researchers and the government too.

And, whilst defining the highly complex issue of animal procedures is hard, defining the potential for reducing or phasing out animal procedures is even harder, because:

- the interests of animal welfare are often at odds with the interests of public health, and both are increasing in importance within society;
- a wide variety of different interests are at play in the implementation of animal procedures and, as a result, there are many players with a specific sub-interest: from patients, consumers, industry and knowledge institutions to animal welfare organisations;
- the actual fundamental scientific research is difficult to define;
- the debate is socially charged and gives rise to strong emotional responses;
- during the development phase, the promotion of new methods that could potentially reduce the number of animal procedures may lead to additional animal procedures and, as a result, public resistance will continue unabated during the development and validation phase;

animali nelle procedure animali è molto infuocato. Si tratta di una questione estremamente complessa (un *problema Wicked*, vizioso)[8] che può essere paragonato, per esempio, al dibattito e le questioni intorno al cambiamento climatico e la transizione nell'energia *[da una fonte energetica a un'altra, ndt]* che essa richiede. C'è poco terreno comune tra i tanti soggetti coinvolti e il dibattito viene generalmente condotto in un clima di sfiducia.

La questione è complessa anche a causa dei diversi, e a volte in conflitto, interessi coinvolti. La società ha bisogno di prodotti sicuri per i consumatori e per l'ambiente e di nuovi metodi di trattamento per i pazienti. Allo stesso tempo, è importante mantenere l'uso di animali nella ricerca al minimo. Una questione chiave in questo dibattito è come il governo intenda salvaguardare pazienti e cittadini dai rischi quando deve autorizzare prodotti nuovi ed esistenti e quando deve testare nuovi metodi di trattamento. In passato, tale questione può essere stata posta in modo non sufficientemente chiaro. Una seconda questione chiave riguarda la percentuale delle procedure sugli animali che possono essere sostituite da alternative accettate o strategie di ricerca alternative pur mantenendo l'attuale livello di protezione (in caso di testing regolatorio) e della qualità scientifica.

La moltitudine di fattori e cause significa che non c'è un singolo ente che possa essere designato come unico responsabile circa l'uso di animali da laboratorio. Inoltre, la questione delle procedure sugli animali è strettamente legata ad altri problemi e ha un contesto internazionale, il che significa che spesso un cambiamento (rapido) non è imminente. E spesso sembra mancare tra i ricercatori così come nel governo un senso di urgenza per quanto riguarda l'attuazione dei cambiamenti nel campo delle procedure sugli animali.

E, mentre definire la questione molto complessa delle procedure sugli animali è arduo, definire la possibilità di ridurre o eliminare gradualmente le procedure sugli animali è ancora più difficile, in quanto:

- gli interessi per il benessere degli animali sono spesso in contrasto con gli interessi della salute pubblica, ed entrambi stanno crescendo di importanza all'interno della società;
- una vasta gamma di interessi diversi sono in gioco nella realizzazione delle procedure sugli animali e, di conseguenza, ci sono molti enti in gioco con uno specifico interesse sottostante: i pazienti, i consumatori, l'industria e i centri del sapere fino alle organizzazioni per il benessere degli animali;
- l'attuale ricerca scientifica di base è difficile da definire;
- il dibattito è socialmente carico e dà luogo a risposte emotive forti;
- durante la fase di sviluppo, la promozione di nuovi metodi che potrebbero ridurre il numero delle procedure su animali può portare a procedure animali aggiuntive e, di conseguenza, la resistenza pubblica continuerà senza sosta durante la fase di sviluppo e convalida;

• the use of laboratory animals cannot be reduced or phased out in isolation because the regulations around animal procedures are defined at European and, sometimes, international level. Moreover, both knowledge institutions and business and industry operate in international consortia and markets. The influence of the Dutch government is related to this European and international arena. This requires a strong lobby and the formation of a coalition; • any mandatory policy that aims solely to reduce the use of laboratory animals in the Netherlands, where the 3Rs are firmly embedded in legislation and regulations and applied in all research involving animals entails the risk of high-quality research moving abroad, where animal welfare may well be considered less important; • In the existing system the availability of funding for innovation without laboratory animals is relatively limited and fragmented.	• l'uso di animali da laboratorio non può essere ridotto o gradualmente eliminato perché le normative sulle procedure animali sono talvolta definite a livello europeo e, talvolta, internazionale. Inoltre, sia le istituzioni del sapere sia le imprese e l'industria operano in consorzi e mercati internazionali. L'influenza del governo olandese è legata a questo contesto europeo e internazionale. Ciò richiede una lobby forte e la formazione di una coalizione; • qualsiasi politica obbligatoria che miri soltanto a ridurre l'uso di animali da laboratorio nei Paesi Bassi, dove le 3R costituiscono parte integrante della legislazione e dei regolamenti e sono applicate in tutta la ricerca che coinvolge animali, comporta il rischio che la ricerca di alta qualità si sposti all'estero, dove il benessere degli animali può ben essere considerata meno importante; • Nel sistema attuale la disponibilità di finanziamenti per l'innovazione senza animali da laboratorio è relativamente limitata e frammentaria.
Transition thinking and the multi-level perspective (MLP) Given the nature of a wicked problem, taking an approach that is based on existing patterns will not lead to sustainable solutions in the foreseeable future. A more radical change in the way we think, act and organise is required: this is the core of a transition. This was also made clear in the report "In transition" that was published by the Think Tank on Supplementary Financing for Alternatives to Animal Procedures (Think Tank) in 2015. One of the analytical base models from transition research is a multi-layer model known as the Multi-Level Perspective (MLP). This model, which was developed by Frank Geels, makes a distinction between the following three levels to describe a system in which a complex issue requires solutions: • *the landscape:* in which can be found major social changes in the field of politics, culture and world views (e.g. globalisation and individualisation) or natural characteristics over which little influence can be had and that are generally slow to change. Landscape developments are the result of ideas and action by large numbers of players; • *the regime:* the structural level that forms the context of prevailing practice. This relates to the dominant culture, formal and informal rules, routines, knowledge and infrastructure that perpetuate a particular practice; • *niches:* innovative social, economic, technological or policy practices that depart from and are protected from the dominant regime. Within each of these layers, movements that affect thinking concerning the use of animals for scientific research and the use of laboratory animals can be identified. Transitions can be initiated and implemented through activities	**Il pensiero di transizione e la prospettiva multi-livello (MLP)** Quando ci si confronta con un problema Wicked (vizioso), un approccio fondato su schemi esistenti non può portare a soluzioni durature nel prossimo futuro. È necessario un cambiamento più radicale nel nostro modo di pensare, agire e organizzare le cose: è questo il nucleo centrale di ogni transizione. Lo aveva già messo in chiaro anche il Rapporto "In transizione" pubblicato dal Think Tank sul Finanziamento Supplementare per le Alternative alla Sperimentazione Animale nel 2015. Uno dei modelli di base di analisi della ricerca di transizione è un modello multi-strati nota come la Prospettiva Multi-Livello (Multi-Level Perspective, MLP). Questo modello, che è stato sviluppato da Frank Geels, fa una distinzione fra i tre livelli seguenti per descrivere un sistema in cui un problema complesso richiede soluzioni: • *il panorama*: in cui si possono trovare grandi cambiamenti sociali nel campo della politica, della cultura e visioni del mondo (ad esempio, la globalizzazione e l'individualizzazione) o caratteristiche naturali su cui si può avere scarsa influenza e che sono generalmente lente a cambiare. Sviluppi del panorama sono il risultato di idee e di azioni da parte di un gran numero di attori; • *il regime*: livello strutturale che forma il contesto della pratica prevalente. Si riferisce alla cultura dominante, regole formali e informali, abitudini, conoscenze e infrastrutture che perpetuano una determinata pratica; • *nicchie*: pratiche innovative sociali, economiche, tecnologiche o politiche che si staccano e sono al riparo dal regime dominante. All'interno di ognuno di questi strati, si possono identificare i movimenti che influenzano il pensiero riguardante l'uso di animali per la ricerca scientifica e l'uso di animali da

(interventions) and developments on the various levels, which then impact on each other. So, in the case of a transition, you have to learn the art of constantly "doing three things at once". Appendix 1 looks at the MLP in more detail, and Appendix 2 specifies factors and movements that influence the use of laboratory animals on the basis of the MLP.

In this report, the MLP is used to formulate an opinion on the measures to be taken in order to achieve a substantial reduction in the use of laboratory animals. All stakeholders have a responsibility here, and certain efforts are required from each of them. But the government is the only party that can manage the process, by bringing the parties together and uniting them under a common objective. Section 2 contains the request for an opinion and the associated response from the NCad. Section 3 contains the recommendations, grouped within three themes: "Clear transition objectives", "Transition strategy" and "Management of the transition". The recommendations are further underpinned in Section 4.

In addition to the above-mentioned information based on MLP thinking, the appendices also include a description of the knowledge in this field contained in existing documents, the consultations that took place prior to issuing of the opinion and the input that was provided.

laboratorio.
Le transizioni possono essere avviate e attuate attraverso attività (interventi mirati) e sviluppi ai differenti livelli, che poi si influenzano a vicenda. Così, nel caso di una transizione, dovete imparare l'arte del costante "fare tre cose in una volta". L'Appendice 1 guarda l'MLP più in dettaglio, e l'Appendice 2 specifica i fattori e movimenti che influenzano l'uso di animali da laboratorio sulla base della MLP.

Nel nostro rapporto, la MLP viene usata per formulare un'opinione sulle misure da adottare al fine di ottenere una riduzione sostanziale dell'uso di animali da laboratorio. Tutte le componenti sociali coinvolte nel processo hanno la loro parte di responsabilità e a ciascuna di esse si richiede una buona dose di impegno. Ma il governo è l'unico attore in grado di gestire il processo, portando le parti insieme e unendole in un obiettivo comune.
La Sezione 2 contiene la richiesta di un'opinione e la relativa risposta dal NCAD.
La sezione 3 contiene le raccomandazioni, raggruppate in tre temi: "Obiettivi chiari della transizione", "Strategia della transizione" e "Gestione della transizione".
Le raccomandazioni sono ulteriormente sostenute nella sezione 4.

Oltre alle informazioni di cui sopra basate sul pensiero MLP, le appendici comprendono anche una descrizione delle conoscenze in questo campo contenute nei documenti esistenti, le consultazioni che hanno avuto luogo prima del rilascio dell'opinione e l'input che è stato fornito.

2. Request for Opinion

On 8 April 2016, on the basis of an opinion issued by the Think Tank, the Minister for Agriculture, Martijn Van Dam, expressed in a letter to the NCad the aim that the Netherlands should be world leader in innovation without laboratory animals by 2025. In this letter, he asked the NCad for an opinion on how this could be achieved.

On 12 October 2015, I received an opinion from the think tank on Supplementary Financing for Alternatives to Animal Procedures entitled "In Transition! The Netherlands leads the way in innovations without laboratory animals" ("In Transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties"). I support the ambition formulated in the think-tank's recommendation that the Netherlands should be the world leader in innovations without laboratory animals by 2025.

I have approached the NCad regarding the implementation of a section of this opinion. I request that you draw up a phase-out timetable for animal procedures. For brevity's sake, I refer you to the think-tank's opinion on which my request to you is based. Sections of the opinion that are also being implemented concern the creation of a fund for innovations without laboratory animals and the establishment of a support project office.

2. Richiesta di un'opinione

L'8 aprile 2016, sulla base di un'opinione emesso dal Think Tank, il Ministro dell'Agricoltura, Martijn Van Dam, espresse in una lettera al NCAD l'obiettivo che i Paesi Bassi dovrebbero essere leader mondiale nell'innovazione senza animali da laboratorio entro il 2025. In questa lettera, chiese al NCAD un'opinione su come questo potrebbe essere realizzato.

Il 12 ottobre 2015, ho ricevuto un'opinione del think tank sul finanziamento supplementare per alternative alla sperimentazione animale dal titolo "In Transition! L'Olanda apre la strada a innovazioni senza animali da laboratorio"("In Transitie! Nederland toonaangevend internationaal in innovaties proefdiervrije"). Faccio mio l'ambizioso obiettivo formulato nella raccomandazione del think-tank che i Paesi Bassi dovrebbero diventare il leader mondiale in fatto di innovazioni senza animali da laboratorio entro il 2025.

Mi sono rivolto al NCad per quanto riguarda la realizzazione di una sezione del presente opinione. Vi chiedo infatti di tracciare una tabella di marcia per la graduale eliminazione delle procedure sugli animali. Per amore di brevità, vi rimando all'opinione del think-tank su cui si basa la mia richiesta. Altre sezioni della raccomandazione in corso di attuazione riguardano la creazione di un fondo per le innovazioni senza animali da laboratorio e l'istituzione di un ufficio di supporto al progetto

I wish to ask you to consider the following when drawing up the phase-out timetable:

- *that the transition perspective (see think-tank's opinion) and the international perspective is maintained;*
- *that the timetable is drawn up in full-fledged cooperation with the National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM) and the Dutch Society for the Replacement of Animal Testing (Proefdiervrij). The involvement of the Dutch Society for the Replacement of Animal Testing will guarantee close alignment with the think-tank's opinion. I consider the direct involvement of the RIVM to be very important, given this organisation's expertise in the area of toxicity tests and its role as a national and international coordinator of the promotion and acceleration of validation, regulatory acceptance and implementation of 3R methods that can be used to determine the safety and/or effectiveness of chemical substances, medicines and vaccines;*
- *that those working in the field of animal procedures and alternatives to animal procedures be taken into consideration;*
- *that attention be given to the feasibility of the alternatives as well as priority sectors (very important for taking effective action in the international arena). With respect to the prioritised tests that are already included in the validation phase or will be added to it in the near future, I request that you draw up an action plan with the aim of accelerating validation, acceptance and implementation. Such a plan should be a permanent part of all alternatives considered within the context of the phase-out timetable;*
- *that concrete objectives are specified in the context of the phase-out. For example, over the next ten years, I would like to phase out the legally required toxicity tests, which account for approximately 10% of animal procedures.*

Questions raised in this regard are how the intended phase-out can be accomplished and what international efforts will be required in this regard? In summary, I request that you draw up a comprehensive plan that includes all relevant facets needed to achieve the phase-out.

I also request that, in drawing up the plan, you refer to the previously published reports and documents, such as the RIVM report Problems in developing, validating and implementing Alternatives to Animal Procedures (Knelpunten bij de ontwikkeling, validatie en implementatie van Alternatieven voor Dierproeven), the Business Case for Alternatives to Animal Procedures and the Analysis of the Business Case for Alternatives to Animal Procedures (de Businesscase Alternatieven voor Dierproeven en de Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven), the response of the Regular Consultation Platform on Animal Procedures and Alternatives (RODA) dated 30 October 2014 to the Analysis of the Business Case for Alternatives to Animal Procedures and the recent assessments by the RIVM regarding possible legal impediments to the use of alternatives to animal procedures in the area of chemical medicines, biologicals and vaccines as well as in the area of chemical substances.

I ask that you prioritise the preparation of the phase-out timetable over

Vorrei chiedervi di considerare quanto segue al momento di elaborare il calendario di eliminazione progressiva:

- *che vengano mantenuti sia la prospettiva di transizione (vedi l'opinione del think tank) sia l'orizzonte internazionale;*
- *che il calendario sia redatto in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Salute Pubblica e Tutela dell'Ambiente (RIVM) e la Società Olandese per la Sostituzione dei Test sugli Animali (Proefdiervrij). Il coinvolgimento Società Olandese per la Sostituzione dei Test sugli Animali garantirà stretto allineamento con l'opinione del think-tank. Ritengo che il coinvolgimento diretto del RIVM sia molto importante, data la competenza di questa organizzazione nel settore dei test di tossicità e il suo ruolo di coordinatore nazionale e internazionale per la promozione e l'accelerazione di convalida, accettazione normativa e attuazione di metodi 3R che possano essere utilizzati per determinare la sicurezza e / o l'efficacia di sostanze chimiche, farmaci e vaccini;*
- *che siano presi in considerazione il campo professionale delle procedure sugli animali e delle alternative alla sperimentazione animale;*
- *che sia data attenzione alla fattibilità delle alternative così come ai settori prioritari (cosa molto importante per l'adozione di un'azione efficace a livello internazionale). Per quanto riguarda i test giudicati prioritari che sono già entrati nella fase di convalida o che lo saranno in un prossimo futuro, chiedo che tracciate un piano d'azione che miri ad accelerare la convalida, l'accettazione e l'implementazione. Tale piano dovrebbe essere una parte permanente di tutte le alternative considerate nel contesto del calendario di eliminazione progressiva;*
- *che siano specificati obiettivi concreti nel contesto del processo di eliminazione. Ad esempio, nel corso dei prossimi dieci anni, vorrei eliminare le prove di tossicità previste dalla legge, che rappresentano circa il 10% delle procedure sugli animali.*

Le questioni sollevate a questo riguardo sono come la progettata eliminazione graduale possa essere realizzata e quali sforzi internazionali saranno necessari in questo senso? In sintesi, chiedo che si progetti un piano che comprenda tutti gli aspetti rilevanti necessari per raggiungere il "phase-out".

Chiedo inoltre che, nella stesura del piano, si faccia riferimento alle relazioni e documenti pubblicati in precedenza, come ad esempio i problemi del rapporto RIVM sullo sviluppo, la validazione e l'attuazione delle alternative alla sperimentazione animale (Knelpunten bij de ontwikkeling, validatie en implementatie van Alternatieven voor Dierproeven), il Business Case per le Alternative alla Sperimentazione Animale e l'Analisi del Business Case per le Alternative alla Sperimentazione Animale (De Businesscase Alternatieven voor Dierproeven en de Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven), la risposta della Piattaforma di Consultazione Regolare sulle Procedure Animali e le Alternative (RODA) del 30 ottobre 2014 per l'analisi del Business Case per le Alternative alla S.A. e le valutazioni recenti da parte del RIVM per quanto riguarda eventuali ostacoli giuridici all'uso di alternative alla S.A. nel settore dei farmaci chimici, biologici e vaccini, nonché in materia di sostanze chimiche.

Chiedo che diate la priorità alla preparazione del calendario di

other current requests for opinions and send me your detailed plan no later than October 2016."

On 2 May 2016, the NCad forwarded the following response to the Minister for Agriculture:

The Netherlands National Committee for the Protection of Animals Used for Scientific Purposes (NCad) has noted with interest the Minister for Agriculture's request for opinion regarding a phase-out timetable for animal procedures.

The NCad considers this a bold and ambitious request that it certainly wishes to pursue. However, the NCad believes that the time frame indicated is extremely tight for developing a detailed phase-out timetable that can count on broad support in the field through input from relevant experts and stakeholders.
In view of this short period, the NCad sees no possibility of internationally assessing and garnering support for its ideas regarding a phase-out, other than in a very limited context. Such an assessment will be necessary in a later stage, given the intensive international collaboration that the phasing out of animal procedures will require.
Working within these constraints, the NCad will do its utmost to be able to submit a clear opinion in October 2016 that sets out concrete goals and necessary steps for phasing out animal procedures. To that end, the NCad will explore which avenues are likely and which are not likely to offer opportunities, and determine which steps are necessary to phase out animal procedures in specific sectors.

Given the breadth of the field in which animals are used for scientific research and the specific objectives and approaches involved, the NCad will need to prioritise its action plan to some degree. In the view of the NCad, any elaboration of the request should therefore first identify the most promising sectors in the medium term. The objectives of current animal procedures in these sectors must be examined closely to establish the reason for these procedures and identify any alternatives that do not involve animal procedures, but which still serve these objectives considered. Animal procedures required by law may be used as an example. The quality and risk models underlying these procedures will be analysed, as these may offer guideposts for a new, non-animal strategy.

The NCad will be working intensively with the National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM) on the scientific and legal aspects of the strategy. Furthermore, multiple national and international scientific institutions and regulatory organisations and authorities will be consulted.
With respect to the strategy's social and policy aspects, and further to the reports and documents referred to in the request for advice, civil-society organisations and foundations in particular will also be involved, notably the Dutch Society for the Replacement of Animal Testing and Eurogroup for Animals: their perspectives, suggestions and recommendations will demonstrably contribute to the opinion.

Discussions have since taken place with ZonMw (The Netherlands Organisation for Health Research and Development) and the Dutch

"phase-out" rispetto ad altre richieste attuali di opinioni e mi inviate il vostro dettagliato piano entro e non oltre l'ottobre 2016."

Il 2 maggio 2016, il NCAD ha trasmesso la seguente risposta al Ministro dell'agricoltura:

Il Comitato Nazionale olandese per la protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (NCAD) ha preso atto con interesse della richiesta del Ministro dell'Agricoltura di un'opinione per quanto riguarda un calendario di eliminazione graduale delle procedure animali.

Il NCad considera questa una richiesta audace e ambiziosa che intende certamente perseguire. Tuttavia, il NCad ritiene che il lasso di tempo indicato sia estremamente stretto per lo sviluppo di un dettagliato calendario di eliminazione per gradi che possa contare su un ampio sostegno nel settore attraverso il contributo di esperti competenti e delle parti interessate.
In vista di questo breve periodo, il NCad non vede alcuna possibilità di valutare a livello internazionale e raccogliere sostegno per le sue idee per quanto riguarda una fase-out, se non in un contesto molto limitato. Tale valutazione sarà necessaria in una fase successiva, data l'intensa collaborazione internazionale che l'eliminazione graduale delle procedure sugli animali richiederà.
Lavorando all'interno di questi vincoli, il NCad farà tutto il possibile per essere in grado di presentare un'opinione chiaro in ottobre 2016 che fissi obiettivi concreti e le misure necessarie per la graduale eliminazione delle procedure animali. A tal fine, il NCad esplorerà quali strade siano suscettibili e quali non lo siano per offrire opportunità, e determinerà quali passi sono necessari per eliminare gradualmente le procedure sugli animali in settori specifici.

Data l'ampiezza del campo in cui gli animali vengono utilizzati per la ricerca scientifica e gli obiettivi specifici e approcci coinvolti, il NCad avrà bisogno definire delle priorità nel suo piano d'azione. Dal punto di vista del NCad, ogni elaborazione della richiesta dovrebbe quindi prima individuare i settori più promettenti nel medio termine. Gli obiettivi delle procedure sugli animali vigenti in questi settori devono essere esaminate attentamente per stabilire le ragioni di queste procedure e individuare eventuali alternative che non comportino procedure animali, ma che siano ancora funzionali a questi obiettivi considerati. Le procedure animali previste per legge possono essere utilizzate come un esempio. I modelli di qualità e di rischio alla base di queste procedure saranno analizzati, in quanto questi possono offrire punti di riferimento per una nuova strategia senza animali.

Il NCad lavorerà intensamente con l'Istituto Nazionale di Salute Pubblica e Tutela dell'Ambiente (RIVM) sugli aspetti scientifici e giuridici della strategia. Inoltre, saranno consultate più istituzioni scientifiche nazionali ed internazionali e le organizzazioni di regolamentazione e le autorità.
Per quanto riguarda gli aspetti sociali e politici della strategia, e inoltre i rapporti e documenti cui si fa riferimento nella richiesta di consiglio, saranno coinvolte organizzazioni e fondazioni della società civile, in particolare, la Società Olandese per la Sostituzione della S.A. e l'Eurogruppo per gli Animali: le loro prospettive, suggerimenti e raccomandazioni contribuiranno concretamente all'opinione.

Discussioni si sono tenute con ZonMw (L'Organizzazione olandese per la ricerca e lo sviluppo della Sanità) e la Società olandese per la sostituzione della sperimentazione sugli animali e queste parti hanno

Society for the Replacement of Animal Testing and these parties have indicated their willingness to act as a sounding board for the NCad and put forward suggestions. However, they view their role as relatively limited, given their other priorities.
While the RIVM is certainly willing to do what it can, its available capacity is limited. I therefore ask that you request the RIVM to prioritise its efforts to assist in responding to this request for advice.

In drawing up its advice, the NCad will certainly consider transition thinking. Furthermore, the NCad is aware that for radical changes to current animal procedure practices (i.e. the phasing out of animal procedures) to succeed, much will depend on the possibilities for safeguarding and/or recalibrating the original societal objectives (such as health, safety and disease control) behind animal procedures.

By autumn, the NCad expects to be able to issue an opinion in outline regarding the transition process (phase-out of animal procedures in prioritised sectors in 10 – 15 years).
The NCad wishes to emphasise in advance that achieving a future that is free of animal procedures will require significant efforts, domestically and especially internationally, from all organisations involved.

After all, previous experiences have taught us that much time is lost between technical innovations and their eventual acceptance/implementation, and that the biggest challenges are not necessarily of a scientific nature.

I assume that you are in agreement with the strategy outlined in this letter."

The Minister for Agriculture's ambitions are in line with the NCad's efforts to achieve a substantial reduction in the use of laboratory animals wherever possible, in combination with an improvement in the scientific output and quality of research. The NCad makes recommendations for accelerating the transition from animal procedures to innovative non-animal researchs.

In order to respond to the request for an opinion, the NCad carried out a narrative review, using both reports and articles and up-to-date reporting in the press and social media. In addition to the parties suggested by the Minister for Agriculture and the NCad, a large number of experts were consulted (see page 75). During the course of the activities, there was regular contact with the Think Tank, ZonMw and the Dutch Society for the Replacement of Animal Testing, which are investigating the funding options for innovation without laboratory animals as part of a parallel project.

On 9 June and 7 July, the NCad organised workshops for experts on the opportunities for innovation without laboratory animals in the fields of regulatory and fundamental and translational research respectively. Appendix 4 contains a description of these meetings. The RIVM was actively involved in these workshops and in their organisation.

indicato la loro volontà di fungere da cassa di risonanza per l'NCad e di proporre suggerimenti. Tuttavia, essi vedono il loro ruolo come relativamente limitato, date le loro altre priorità.
Mentre il RIVM è certamente disposto a fare tutto il possibile, la sua capacità disponibile è limitata. Domando pertanto che si richieda al RIVM di dare priorità ai propri sforzi per contribuire a rispondere a questa richiesta consulenza.

Nel redigere l'opinione, l'NCad certamente terrà in considerazione il pensiero di transizione. Inoltre, il NCad è consapevole del fatto che affinché abbiano successo cambiamenti radicali alle attuali pratiche di S.A. (cioè la graduale eliminazione delle procedure sugli animali), molto dipenderà dalle possibilità di salvaguardare e/o di ricalibrare gli obiettivi sociali originali (come salute, sicurezza e controllo delle malattie) sottesi alle procedure sugli animali.

Entro l'autunno, il NCad si aspetta di essere in grado di formulare un'opinione a grandi linee per quanto riguarda il processo di transizione (phase-out delle procedure sugli animali in settori prioritari in 10 - 15 anni).
Il NCad desidera sottolineare in anticipo che il raggiungimento di un futuro privo di S.A. richiederà sforzi significativi, a livello nazionale e soprattutto a livello internazionale, da parte di tutte le organizzazioni coinvolte.

Dopo tutto, le esperienze precedenti ci hanno insegnato che si perde molto tempo tra le innovazioni tecniche e la loro eventuale accettazione /implementazione, e che le sfide più grandi non sono necessariamente di natura scientifica.

Presumo che ci si trovi in accordo con la strategia delineata in questa lettera."

Le ambizioni del Ministro per l'Agricoltura sono in linea con gli sforzi del NCad per ottenere una sostanziale riduzione dell'uso di animali da laboratorio ove possibile, in combinazione con un miglioramento della produzione scientifica e la qualità della ricerca. Il NCad formula raccomandazioni per accelerare il passaggio dalla sperimentazione animale a ricerche innovative senza animali.

Al fine di rispondere alla richiesta di un'opinione, il NCad ha effettuato una revisione narrativa, utilizzando sia le relazioni e gli articoli sia documentazione aggiornata nella stampa e nei social media. Sono stati consultati un gran numero di esperti [vedi pag dei ringraziamenti, in fondo] in aggiunta alle parti suggerite dal Ministro per l'Agricoltura e l'NCad. Nel corso delle attività, c'è stato un contatto regolare con il Think Tank, il ZonMw e la Società olandese per la sostituzione della S.A., che stanno indagando le opzioni di finanziamento per l'innovazione senza animali da laboratorio come parte di un progetto parallelo.

Il 9 giugno e il 7 luglio, il NCad ha organizzato dei workshop per esperti sulle opportunità di innovazione senza animali da laboratorio nei settori della ricerca rispettivamente regolatoria (normativa), di base e traslazionale. L'Appendice 4 contiene una descrizione di questi incontri. Il RIVM ha partecipato attivamente a questi workshop e alla loro organizzazione.

In addition, in the context of this request for an opinion, the NCad set up a discussion group within the professional networking application LinkedIn: "Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals"[9] and, by 17 November 2016, the group had 245 members. Stakeholders were also invited to provide input through NCad's own website and social media. This input is contained in Appendix 5.

On 8 September 2016, a public consultation on this request for an opinion took place in The Hague. An overview of the participants and the outcome of this consultation can be found in Appendix 6.

Inoltre, nel contesto di questa richiesta di opinione, il NCad ha istituito un gruppo di discussione all'interno dell'applicazione di rete professionale Linkedin: "Verso un futuro di progresso scientifico senza l'uso di animali da laboratorio" [9] e, entro il 17 novembre 2016, il gruppo aveva 245 membri. I soggetti interessati sono stati invitati a dare un contributo attraverso il sito web di NCad e i social media. Questo input è contenuto nell'Appendice 5.

L'8 settembre 2016, si è svolta a L'Aia una consultazione pubblica su questa richiesta di opinione. Una panoramica dei partecipanti e l'esito di questa consultazione può essere trovata nell' Appendice 6.

3. Opinion

Over the course of the years, a great many reports have been written on how to ensure implementation of the 3Rs and a reduction in the use of animals in research (see Appendix 3). It is clear that many of these reports have not been properly followed up. In each case, the government recognises the importance of the recommendations and takes some of them on board, but fails to take adequate concrete follow-up measures, perhaps for budgetary reasons. As a result, many initiatives do gradually make progress, but not at the rate that is possible and societally desirable. The NCad believes that it is only with a broad-ranging and coordinated effort by the ministries involved and other stakeholders that significant progress can be made in reducing the use of animals in research. The choice of a clear direction, clear objectives and concrete steps is essential in this context, but emotions, social structures and other factors over which less influence can be wielded inevitably play a role, given the nature of transitions (see Appendices 1 and 2).

The NCad's advice relates to the use of animals in research in a broad sense, but also identifies areas where the potential for reduction can be considered to be more promising than others. In its initial response to the request for opinion, the NCad indicated that, over the next ten years, significant progress could be made in substantially reducing the use of animals in research. Based on further investigations and consultations, the NCad believes that significant progress can be made in some areas, while more time will be required in others. The question is whether the non-animal research that society desires can be achieved in the coming decades. The NCad's recommendations are based on two observations:

1. Animal procedures have led to successes in the field of diseases and the health and safety of humans, animals and the environment, but have gone hand in hand with animal suffering, ranging from mild to substantial. In a number of research areas, the animal model has become the "golden standard". This paradigm is perpetuated, amongst other reasons, because the current scientific quality assessment system[10] is generally based on bibliometric criteria[11] and

3 L'opinione

Nel corso degli anni, sono stati scritti un gran numero di rapporti su come garantire l'attuazione delle 3R e una riduzione dell'uso di animali nella ricerca (vedi allegato 3). È chiaro che molti di questi rapporti non hanno avuto l'appropriato seguito. In ogni caso, il governo riconosce l'importanza delle raccomandazioni e ne prende in carico alcune, ma non riesce a prendere adeguate misure concrete di follow-up, forse per motivi di bilancio. Come risultato, molte iniziative fanno gradualmente progressi, ma non al passo che è possibile e socialmente desiderabile. Il NCad ritiene che è solo con uno sforzo di ampio respiro e coordinato dai ministeri coinvolti e dalle altre parti interessate, che si possono fare progressi significativi nel ridurre l'uso degli animali nella ricerca. In questo contesto è fondamentale la scelta di una direzione chiara, obiettivi chiari e misure concrete, ma inevitabilmente giocano un ruolo le emozioni, le strutture sociali e altri fattori meno governabili, data la natura delle transizioni (vedi appendici 1 e 2).

Il consiglio del NCAD riguarda l'uso degli animali nella ricerca in senso lato, ma individua anche le aree in cui il potenziale di riduzione può essere considerato più promettenti di altre. Nella sua prima risposta alla richiesta di opinione, la NCAD indicato che, nel corso dei prossimi dieci anni, progressi significativi potrebbe essere fatto nel ridurre sostanzialmente l'uso degli animali nella ricerca. Sulla base di ulteriori indagini e consultazioni, il NCAD ritiene che un progresso significativo può essere fatto in alcune aree, mentre più tempo sarà necessario in altri. La questione è se la ricerca senza animali che la società vuole può essere raggiunta nei prossimi decenni. Le raccomandazioni del NCAD si basano su due osservazioni:

1. Le procedure sugli animali hanno portato a successi nel campo delle malattie e della salute e della sicurezza delle persone, degli animali e dell'ambiente, ma sono andati di pari passo con la sofferenza degli animali, che vanno da lievi a sostanziali. In un certo numero di aree di ricerca, il modello animale è diventato il "golden standard". Questo paradigma si perpetua, tra le altre ragioni, perché il corrente sistema di valutazione della qualità scientifica[10] è generalmente basato su criteri bibliometrici[11] e perché le

because journals impose requirements on authors – e.g. the validation of data obtained through the application of an innovation without laboratory animals, using animal data. Moreover, the use of animal procedures is stipulated in many (test) guidelines and laws. The expectation is that abandoning the dependence on animal procedures as the gold standard will allow societal and scientific issues to be approached in a different way, potentially without the use of laboratory animals. Alternative (3R) approaches to research are becoming increasingly common and, given current developments in technology, will increase in number and importance. A review of the conventional paradigm could form the basis for acceleration of the transition to non-animal research. But this paradigm will only be abandoned if the parties involved in the field find, in practice, that animal procedures can no longer be regarded as the "gold standard", or are no longer delivering the necessary results.

2. The transition to non-animal research cannot simply be achieved by making funding available for alternatives and innovation.

The issue is far too complex for that. Although the focus is on replacement and reduction, the refinement of any animal procedures that are still regarded as necessary must also be actively considered on a long-term basis. This can be done by encouraging research with regard to laboratory animals that focuses on minimising the suffering that they experience and optimising their welfare, for example.

The NCad's recommendations to the Minister for Agriculture are summarised below under three themes (Clear transition objectives, Transition Strategy and Management of the transition by the Ministry of Economic Affairs) and are justified in Section 4.

riviste impongono requisiti agli autori - ad esempio utilizzare dati animali per la validazione dei dati ottenuti attraverso l'applicazione di una innovazione senza animali da laboratorio. Inoltre, l'uso delle procedure sugli animali è previsto in molte linee guida (degli esperimenti) e nelle leggi. L'aspettativa è che abbandonando la dipendenza da procedure con animali come *golden standard* consentirà di affrontare questioni sociali e scientifiche in modo diverso, potenzialmente senza l'uso di animali da laboratorio. Gli approcci Alternativi (3R) di ricerca stanno diventando sempre più comuni e, dato gli attuali sviluppi nella tecnologia, aumenteranno in numero e importanza. Una revisione del paradigma convenzionale potrebbe costituire la base per l'accelerazione della transizione verso la ricerca non animale. Ma questo paradigma sarà abbandonato solo se le parti coinvolte nel campo hanno evidenza, in pratica, che le procedure animali non possono più essere considerate come il "gold standard", o non stanno più dando i risultati necessari.

2. La transizione verso la ricerca non animale non può essere realizzata semplicemente raccogliendo fondi da mettere a disposizione delle alternative e dell'innovazione. La questione è troppo complessa per questo. Anche se il focus è sulla sostituzione e la riduzione, si deve ancora attivamente considerare il raffinamento di tutte le procedure animali che sono ancora considerate necessarie su una base a lungo termine. Questo può essere fatto per esempio incoraggiando la ricerca che si concentri sulla minimizzazione della sofferenza degli animali da esperimento e ottimizzi il loro benessere.

Le raccomandazioni del NCad al Ministro per l'Agricoltura sono riassunte qui di seguito in tre temi (chiarezza degli obiettivi di transizione, strategia della transizione e gestione della transizione da parte del Ministero dell'Economia) e sono giustificati nella sezione 4.

Clear transition objectives

1. In the field of ***regulatory safety research***, there are technical and strategic opportunities for completely phasing out animal procedures by 2025, whilst maintaining the existing level of protection. The NCad recommends for the Minister for Agriculture to adopt this clear policy objective and disseminate it on a national and international scale.
2. Within the field of ***fundamental scientific research***, the opportunities for a substantial reduction and phasing out of the use of animals vary from one area to another. The NCad recommends for the Minister for Agriculture to develop a ten-year vision for each area of fundamental scientific research in consultation with the public and the scientific community, with a view to reducing the use of laboratory animals, whilst maintaining the scientific objectives. This vision should inform the innovation strategy, which should systematically focus on the sharing of knowledge.
3. Within the fields of ***applied and translational research***, in which faster progress can be made, the

Chiarezza degli obiettivi di transizione

1. Nel campo della *ricerca regolatoria sulla sicurezza*, ci sono opportunità tecniche e strategiche per la graduale eliminazione completa delle procedure sugli animali entro il 2025, mantenendo l'attuale livello di protezione. Il NCad raccomanda al Ministro dell'Agricoltura di adottare questo obiettivo politico chiaro e diffonderlo su scala nazionale ed internazionale.
2. Nel campo della *ricerca scientifica di base*, le opportunità di una sostanziale riduzione e della graduale eliminazione dell'uso di animali variano da un settore all'altro. Il NCad raccomanda al Ministro dell'Agricoltura di sviluppare una visione decennale per ciascuna area di ricerca scientifica di base in consultazione con il pubblico e la comunità scientifica, al fine di ridurre l'uso di animali da laboratorio, pur mantenendo gli obiettivi scientifici. Questa visione dovrebbe informare la strategia di innovazione, che dovrebbe concentrarsi sistematicamente sulla condivisione della conoscenza.
3. Entro i settori della *ricerca applicata e traslazionale*, in cui si

NCad recommends for the Minister for Agriculture to encourage the exploitation and strengthening of these opportunities by focusing heavily on innovations without laboratory animals. By doing so, the Netherlands will be able to achieve its objective of becoming international leader in innovation without laboratory animals in the fields of applied and translational research by 2025.

4. By focusing on practices that do not involve laboratory animals and actively reflecting on the use of laboratory animals in education, the use of animals for ***education*** and training can be significantly reduced.

può fare il progresso più veloce, il NCad raccomanda al Ministro dell'Agricoltura di favorire la valorizzazione e il potenziamento di queste opportunità, concentrandosi molto sulle innovazioni senza animali da laboratorio. Facendo così, l'Olanda sarà in grado di raggiungere il suo obiettivo di diventare leader a livello internazionale in materia di innovazione, senza animali da laboratorio nei settori della ricerca applicata e traslazionale entro il 2025.

4. Focalizzando l'attenzione sulle pratiche che non coinvolgono animali da laboratorio e riflettendo attivamente sull'uso di animali da laboratorio nella istruzione, l'uso di animali per *l'istruzione* e la formazione può essere notevolmente ridotto.

Transition strategy

The NCad offers the Minister for Agriculture the following recommendations:

5. Take the lead in calling for a new regulatory risk assessment procedure for substances at EU and international level, based on an intelligent and flexible step-by-step approach, without the use of or with minimum use of animal procedures.
6. Make the innovation policy of the Ministry of Economic Affairs more chain oriented and encourage multidisciplinary collaboration, so that promising innovations without laboratory animals can be better exploited and can progress more easily from development to application, potentially in a number of different areas of application.
7. Invest in the valorisation and acceptance of non-animal methods.
8. Ensure that better use is made of the results of research on human subjects.
9. Investigate risk acceptance in the field of regulatory research involving laboratory animals and invest in risk communication.
10. Ensure that monitoring and evaluation takes place and make knowledge concerning innovation without laboratory animals and 3R alternatives more available.

Strategia della transizione

Il NCad offre al Ministro dell'Agricoltura le seguenti raccomandazioni:

5. Prendere l'iniziativa nel chiedere una nuova procedura normativa di valutazione del rischio per le sostanze a livello europeo e internazionale, sulla base di un approccio intelligente e flessibile step-by-step, senza l'uso-di o con il minimo-uso-di procedure sugli animali.
6. Rendere la politica di innovazione del Ministero degli Affari Economici più orientata al concatenamento [chain oriented] e incoraggiare la collaborazione multidisciplinare, in modo che le innovazioni promettenti senza animali da laboratorio possano essere sfruttate meglio e possano progredire più facilmente dallo sviluppo alla applicazione, potenzialmente in una serie di diverse aree di applicazione.
7. Investire nella valorizzazione e l'accettazione di metodi non animali.
8. Assicurarsi che venga fatto un uso migliore dei risultati della ricerca su soggetti umani.
9. Investigare l'accettazione del rischio nel campo della ricerca normativa che coinvolge animali da laboratorio e di investire in comunicazione del rischio.
10. Assicurarsi che avvengano il monitoraggio e la valutazione e rendere più disponibili le conoscenze in materia di innovazione senza animali da laboratorio e le alternative 3R.

Management of the transition

The NCad offers the Minister for Agriculture the following recommendations:

11. Based on the Ministry of Economic Affairs' guiding role in the process, also involve other relevant ministries, in order to ensure that a consistent and coherent policy is developed at national level.
12. Ensure that all national stakeholders jointly establish an Programma for Innovation Without Laboratory Animals and include it in a new route to be set up within the National Science Programma.
13. Ensure that its guiding role benefits from an effective organisational structure.
14. Use the leading role of the Netherlands to accelerate the transition at international level as well.

Gestione della transizione

Il NCad offre al Ministro dell'Agricoltura le seguenti raccomandazioni:

11. Sulla base del ruolo del Ministero degli Affari Economici di guida nel processo, coinvolgere anche altri ministeri competenti, al fine di assicurare che una politica coerente e coerente sia sviluppata a livello nazionale.
12. Assicurarsi che tutte le parti interessate nazionali stabiliscano congiuntamente un'programma per l'innovazione senza animali da laboratorio e la includano in una nuova rotta da istituire nell'ambito dell'Programma Nazionale della Scienza.
13. Assicurarsi che il suo ruolo di guida benefici di una struttura organizzativa efficace.
14. Utilizzare il ruolo guida dei Paesi Bassi per accelerare la

Given the importance of this matter to society, in order to accelerate a further substantial reduction in the use of animals in research, without losing sight of scientific objectives, the government must set clear goals, define an interdepartmental transition strategy and play a guiding role in the process.	transizione a livello internazionale. Data l'importanza di questa materia per la società, al fine di accelerare una ulteriore riduzione sostanziale dell'uso degli animali nella ricerca, senza perdere di vista gli obiettivi scientifici, il governo deve fissare obiettivi chiari, definire una strategia di transizione interdipartimentale e svolgere un ruolo guida nel processo.

## 4. Substantiation of the opinion The opinion is substantiated using the same three themes as are used in the recommendations: Clear transition objectives, Transition strategy and Management of the transition. Where relevant, a distinction is made between regulatory research, fundamental scientific research, applied and translational research and education.	## 4. Sul merito dell'opinione L'opinione si sostanzia usando gli stessi tre temi utilizzati nelle raccomandazioni: obiettivi chiari di transizione, strategia di transizione e gestione della transizione. Dove rilevante, viene fatta una distinzione tra ricerca di regolamentazione [ricerca regolatoria], ricerca scientifica fondamentale/di base, ricerca applicata e traslazionale e istruzione.
### *Clear transition objectives* Transition to non-animal research in all fields of research involving the use of animals, whilst maintaining the existing level of protection and research objectives, cannot be achieved in full over the next ten years. According to the NCad, there must be a move away from existing ways of thinking and practices over this period in a number of fields, and this can definitely be achieved. In areas where there is potential for a reduction in the use of animals, or where there will be within the next few years, there will need to be a paradigm shift away from treating "animal procedures as the gold standard". During one of the workshops organised by the NCad, the development of innovative research methods was described as follows: "The Netherlands is extremely 3R minded, but the initiatives are fragmented. The question that must be asked is when and where there is a need to go beyond simply facilitating innovation." So far, the existing scientific, economic and social potential of innovations without laboratory animals has not been used in a sufficiently targeted way to promote and, where possible, accelerate the transition to non-animal research methods. The NCad therefore recommends for the Minister for Agriculture to formulate clear objectives for the transition to non-animal research methods and disseminate these objectives on a national and international scale. With political and financial support, targeted policy objectives of this nature, which are preferably quantifiable, can act as a catalyst in the transition process. In public discussions, it is regularly suggested that a clear objective could be to no longer accept certain animal procedures, such as those involved in research into certain lifestyle-related conditions and research designed to increase the productivity of farm animals in intensive cattle farming. The NCad believes that the objectives below are both ambitious and realistically achievable, provided that the	### *4.1 Chiarezza degli obiettivi della transizione* La transizione alla ricerca senza animali in tutti i campi della ricerca che coinvolge l'uso di animali, mantenendo al livello attuale gli obiettivi della protezione e della ricerca, non può essere ottenuta completamente nei prossimi 10 anni. Secondo l'NCad, ci deve essere uno spostamento che si allontani dalle pratiche e dai modi di pensare esistenti in questo periodo in vari settori, e questo si può certamente ottenere. In aree dove c'è questa potenzialità per una riduzione nell'uso degli animali, o dove ci sarà entro i prossimi anni, sarà necessario uno cambiamento di paradigma che prenda le distanze dal trattare "le procedure animali come golden standard". Durante uno dei workshop organizzati da NCad, lo sviluppo dei metodi innovativi di ricerca è stato descritto come segue: "I Paesi Bassi sono estremamente orientati verso le 3R, ma le iniziative sono frammentate. La domanda da porre è dove e quando andare oltre il semplice facilitare l'innovazione." Fino ad ora, l'esistente potenziale scientifico, economico e sociale delle innovazioni senza animali da laboratorio non è stato usato in modo sufficientemente mirato a promuovere e, dove possibile, accelerare la transizione a metodi di ricerca senza animali. Perciò il NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura di formulare obiettivi chiari per la transizione a metodi di ricerca senza animali e spandere questi obiettivi su scala nazionale ed internazionale. Con supporto politico e finanziario, obiettivi politici mirati di questa natura, che siano preferibilmente quantificabili, può agire come catalizzatore nel processo di transizione. Nelle discussioni pubbliche viene regolarmente suggerito che un obiettivo chiaro potrebbe essere di non accettare più certe procedure sugli animali, come quelle coinvolte nella ricerca di alcune condizioni relative a stili di vita e le ricerche progettate per aumentare la produttività di animali da fattoria negli allevamenti intensivi. L'NCad crede che gli obiettivi seguenti siano contemporaneamente ambiziosi e realisticamente

national and international effort described in the following sections is invested.

The use of laboratory animals in regulatory safety testing of chemicals, food ingredients, pesticides and (veterinary) medicines can be phased out by 2025, whilst maintaining the existing safety level

The emergence of innovative technologies[12] that can be applied to cellular and tissue biology play a key role in the increased understanding of the mechanisms of action of substances and can completely replace animal procedures[13]. If, in addition, there is a radical change in the test strategy[14], i.e. to one that is based more on exposure and on knowledge of kinetics and molecular biology, the unnecessary use of animals can be reduced and the relevance of the research increased. The NCad also believes that this paradigm shift would deliver at least an equivalent, but very likely a more reliable, risk assessment. At this stage, however, due to the complex composition of these products and generally complex mechanism of action, the regulatory pre-clinical research associated with the registration of new biologicals (such as a vaccine or monoclonal antibody) cannot be phased out at the same pace.

The use of laboratory animals in regulatory tests for the release of biological products, such as vaccines, will be phased out by 2025, whilst maintaining the existing safety level

Physicochemical and immunochemical techniques[15] for the characterisation of substances in particular, but also innovative techniques in the field of tissue culture, can help avoid the use of animal procedures[16]. As was presented in its opinion on procedures involving cats and dogs, the NCad believes that vaccines that have already been tested for registration for market acceptance and for which the batches are produced in a consistent manner, should not have to be tested again for batch release using animal procedures.

Within the field of fundamental scientific research, the reduction or phasing out of the use of animals is not realistic in the short term in all areas of research

The potential for acceleration of the transition varies from one area of fundamental scientific research[17] to another, and in several of these areas a significant reduction in the use of animals as a research model (paradigm shift) is regarded as not yet possible or even harmful.

Fundamental scientific research is, by definition, the area where fundamental knowledge is acquired concerning the workings of complex biological systems. In a number of areas of fundamental research, it is anticipated that researching of the entire organism would be difficult to replace at this stage[18]. Moreover, it is not possible to predict in advance what direction scientific questions will take and whether it will be possible to answer them using innovations without laboratory animals or other

raggiungibili, a patto che si investano sforzi nazionali ed internazionali come sotto descritti.

L'uso di animali da laboratorio nel testing regolatorio (obbligatorio) per legge della tossicità delle sostanze chimiche, degli ingredienti alimentari, dei pesticidi e delle medicine (veterinarie) può essere eliminato per gradi entro il 2025, mantenendo gli attuali livelli di sicurezza.

L'emergere di tecnologie innovative[12] che possono applicarsi alla biologia cellulare e dei tessuti gioca un ruolo fondamentale nel migliorare la comprensione dei meccanismi di azione delle sostanze e può rimpiazzare completamente le procedure con gli animali[13]. Se, in aggiunta, c'è un radicale cambiamento nella strategia di test[14], ad esempio per un (test) che è basato più sulla esposizione e conoscenza della biologia cinetica e molecolare, si può ridurre l'uso non necessario di animali e incrementare la rilevanza della ricerca.
L'NCad crede anche che questo cambiamento di paradigma porterebbe almeno a una definizione del rischio equivalente ma molto probabilmente più affidabile.
A questo livello, comunque, a causa della composizione complessa di questi prodotti e al meccanismo generalmente complesso di azione, la ricerca pre-clinica imposta per regolamento per la registrazione di nuovi (prodotti) biologici (come un vaccino o un anticorpo monoclonale) non può essere bandita allo stesso ritmo.

L'uso di animali da laboratorio nei test regolatori per la autorizzazione di prodotti biologici, come i vaccini, sarà bandita (per gradi) nel 2025, conservando gli stessi livelli esistenti di sicurezza.

In particolare, le tecniche fisicochimiche ed immunochimiche[15] per la caratterizzazione di sostanze, ma anche tecniche innovative nei campi della coltura di tessuti, possono aiutare ad evitare le procedure con animali[16]. Come è stato esposto nella sua opinione sulle procedure riguardanti cani e gatti, l'NCad crede che i vaccini che sono già stati testati per la registrazione per l'immissione nel mercato e per lotti che sono prodotti in una maniera conforme, non dovrebbero essere testati nuovamente con procedure animali ad ogni lotto prodotto.

Nel campo della ricerca scientifica di base, la riduzione o la eliminazione dell'uso di animali, non in tutte le aree di ricerca è realistica a breve termine.

Il potenziale per accelerare la transizione varia da un'area di ricerca scientifica di base[17] ad un'altra, in molte di queste aree una riduzione significativa nell'uso degli animali come modello di ricerca (sostituzione di paradigma) è vista come non ancora possibile o addirittura dannosa.

La ricerca scientifica di base è per definizione l'area dove si acquisisce la conoscenza fondamentale di come funzionano i sistemi biologici complessi.
In svariate aree della ricerca di base è anticipato che in questo momento sarebbe difficile sostituire la ricerca sull'organismo completo[18]. Inoltre, non è possibile predire a priori quali direzioni prenderanno le domande scientifiche e se sarà

approaches.

At the same time, the NCad has already drawn attention to the fact[19] that the availability of new technologies such as CRISPR-Cas may even facilitate the use of laboratory animals by enabling more targeted work on fundamental issues.

The NCad is convinced that many people working in the field will continue to strive towards the use of non-animal methods and approaches, particularly if they lead to better knowledge. The ethical assessment by the CCD of project proposals that involve animal procedures will also move things further in this direction.
Nevertheless, the NCad notes, from the workshops in particular, that knowledge of the development of innovations and approaches without laboratory animals is not always widely known and shared in the various different disciplines. The systematic application of Synthesis of Evidence may improve matters in this respect, as may the promotion of multidisciplinary collaboration in the problem analysis phase.

The NCad recommends that in the field of fundamental scientific research, visions are drawn up for each discipline or cluster of disciplines that can serve as a basis for the sharing of knowledge and further knowledge development. These visions can also be used to justify fundamental scientific research to the public and any essential use of laboratory animals that this may entail. In order to guarantee support, it is essential in this context that these visions are developed by the pioneers within the relevant field, in consultation with patient and animal welfare organisations and transition experts.

Each vision must contain clear transition objectives for the next ten years, with a view to achieving non-animal research that is consistent with the core focus of the relevant scientific research area. They must also provide insight into the potential[20] of the field concerned, the innovations without laboratory animals that could enable this potential to be achieved and how these aspects will be included in education and training in this field. The visions will form part of the Programma for Innovation Without Laboratory Animals that the NCad has recommended, as explained in more detail below (see page 27).

This will allow the Netherlands to have clear ambitions with regard to working without the use of animal procedures in the field of fundamental research, but will, at the same time, ensure that it does not isolate itself from the international community. And it will also provide greater insight into innovation without laboratory animals and 3R research and application in the field of fundamental scientific research. This ties in with the NCad's previous recommendation to make more data available on the use of animals in research.

The Netherlands will be an international leader in the field of innovation without laboratory animals in applied and translational research by 2025

possibile rispondervi utilizzando innovazioni senza animali da laboratorio o altri modi di affrontarle.
Al contempo, NCad ha già richiamato l'attenzione sul fatto[19] che la disponibilità di nuove tecnologia come CRISPR-Cas possa anche agevolare l'uso di animali da laboratorio consentendo un lavoro più mirato su argomenti fondamentali.

Il NCad è convinto che molte persone che lavorano nel campo continueranno a ingegnarsi verso l'uso di metodi ed approcci senza uso di animali. La valutazione etica del CCD delle proposte di progetti che coinvolgano uso di animali muoverà ulteriormente le cose in tale direzione.
Nondimeno, NCad osserva, in particolare dai workshop, che la conoscenza dello sviluppo delle innovazioni e degli approcci senza animali da laboratorio non è sempre ampiamente conosciuta e condivisa in molte differenti discipline. La applicazione sistematica della Sintesi delle Prove può migliorare le cose in questo senso, così come l'incoraggiamento della collaborazione multidisciplinare nella fase di analisi del problema.

L'NCad raccomanda che nel campo della ricerca di base vengano estratti da ogni disciplina o gruppo di discipline i punti di vista che possano servire come base per la condivisione della conoscenza e del suo sviluppo futuro. Questi argomenti possono essere usati anche per giustificare la ricerca scientifica di base al pubblico e ogni uso essenziale di animali da laboratorio che questa possa comportare. Per garantire un supporto, è essenziale in questo contesto che questi punti di vista siano sviluppati dai pionieri all'interno del proprio campo specifico, consultandosi con organizzazioni dei pazienti e del benessere animale e esperti della transizione.
Ogni visione deve contenere chiaramente gli obiettivi di transizione per i prossimi 10 anni, illustrando gli ottenimenti della ricerca senza animali che siano compatibili con gli scopi di base della ricerca della specifica area di ricerca. Essi devono inoltre fornire un punto di vista sul potenziale[20] del campo coinvolto, le innovazioni senza animali da laboratorio che possano rendere possibile ottenere tale potenziale, e come tali aspetti saranno inclusi nello studio e addestramento in questo campo. Il percorso farà parte dell'Programma per Innovazione Senza Animali da Laboratorio che l'NCad ha raccomandato, e spiegata più dettagliatamente a seguire (vedi pg 28).

Questo permetterà ai Paesi Bassi di avere chiare ambizioni relative al lavorare senza l'uso di procedure animali nel campo della ricerca di base, ma, nello stesso tempo, assicurerà di non isolarsi dalla comunità internazionale. E fornirà inoltre una più grande visione interna nell'innovazione senza animali da laboratorio e nella ricerca 3R e nella applicazione nel campo della ricerca scientifica di base. Questo si lega alla precedente raccomandazione di NCad di rendere disponibili più dati sull'uso degli animali nella ricerca.

I Paesi Bassi saranno un leader internazionale nel campo dell'innovazione senza animali da laboratorio nella ricerca applicata e transazionale per il 2025

In the field of applied and translational research[21], progress could be faster than it is at the moment, because this field in particular has innovative potential that could be better deployed and exploited.
The NCad recommends for the Minister for Agriculture, in order to exploit and reinforce these opportunities, to focus heavily on innovations without laboratory animals, amongst others in the field of the development of human models for human diseases. To this end, more attention must be paid to the chain from "incubator" to "actual implementation" and to alternative approaches to risk. The promotion of cross-sectoral and multidisciplinary collaboration must form part of the innovation policy.
Naturally, all the other recommendations in this opinion contribute to the Netherlands' ambition of being an international leader in this field.

By focusing on animal-free practices and actively reflecting on the use of laboratory animals in education, the use of laboratory animals for education and training can be significantly reduced

The NCad believes that it is desirable to significantly reduce the use of animals in education. In its advisory report "Procedures involving cats and dogs" *("Proeven met honden en katten")*, it therefore recommended phasing out the use of cats and dogs in paraveterinary courses.
The NCad also sees potential for animal-free education in other biomedical courses.
In doing so, it draws attention to the many alternative teaching models available and to the need to encourage critical and ethical reflection of the use of animals in education in young professionals. Teaching a new generation of professionals involved in biomedical research without the use of animals may trigger the paradigm shift that is required. In veterinary science also, non-animal models are being used increasingly often. Teaching completely without the use of laboratory animals, however, will not be possible, because clinical animals (animal patients) are also registered as laboratory animals.

In order to accelerate the transition to animal-free education, the NCad recommends including this field in the Programma for Innovation Without Laboratory Animals as well.

In order to ensure that the animal procedures that are still required are implemented in as refined a way as possible, adequate initial and refresher training is essential. Although animal procedures will continue to be necessary in the final phase of training at this stage, efforts to encourage a non-animal mindset amongst students should continue.

Nel campo della ricerca applicata e traslazionale[21], il progresso potrebbe essere più veloce di quanto non sia al momento, perché questo settore in particolare ha potenziale innovativo che potrebbe spiegarsi ed esplodere.
L'NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura, allo scopo di sviluppare e rafforzare queste opportunità, di concentrarsi pesantemente sull'innovazione senza animali da laboratorio, tra gli altri nel campo dello sviluppo dei modelli umani per le malattie umane. A questo fine, deve essere data più attenzione alla catena dall' "incubatore" alla "implementazione attuale" e agli approcci al rischio alternativi. La promozione della collaborazione tra settori e la multidisciplinarietà deve essere parte della politica di innovazione.
Naturalmente tutte le altre raccomandazioni in questo opinione contribuiscono alla ambizione dei Paesi Bassi di essere un leader internazionale in questo campo.

L'uso di animali può essere significativamente ridotto nell'istruzione e nella formazione, puntando sulle pratiche senza animali e riflettendo attivamente sull'uso degli animali da laboratorio nell'istruzione

Il NCad crede sia desiderabile ridurre significativamente l'uso degli animali ad uso educativo. Nel suo rapporto di consulenza "Procedure riguardanti gatti e cani" esso quindi raccomanda di abolire cani e gatti dai corsi paraveterinari.
Il NCad vede del potenziale per corsi educativi senza animali anche in altre discipline biomediche. Facendo questo, porta l'attenzione ai molti modelli educativi alternativi disponibili ed alla necessità di incoraggiare riflessioni etiche e critiche sull'uso degli animali nell'istruzione di giovani professionisti.
Insegnare a una nuova generazione di professionisti coinvolti nella ricerca biomedica senza l'uso di animali può far scattare il cambiamento di paradigma che è richiesto.
Anche nella scienza veterinaria, vengono sempre più spesso usati modelli non animali.
Insegnare completamente senza uso di animali da laboratorio, comunque, non sarà possibile, poiché cliniche animali (pazienti animali) sono anche registrate come laboratori animali.

Allo scopo di accelerare la transizione all'insegnamento senza animali, l'NCad raccomanda di includere anche questo campo nell'Programma per Innovazione Senza Animali da Laboratorio.
Per assicurare che le procedure animali ancora necessarie siano realizzate col raffinamento per quanto possibile, sono essenziali un adeguato addestramento iniziale ed aggiornamento continuo. Anche se al livello presente le procedure con animali continueranno ad essere necessarie nella fase finale del training, dovrebbero continuare gli sforzi per incoraggiare negli studenti una mentalità senza animali.

4.2 *Transition strategy*

Research on a research model of the same species as the target animal, including humans, is preferable to that on a research model of a different species, provided that it is

4.2 Strategia della transizione

La ricerca su un modello di ricerca della stessa specie animale, inclusi gli umani, è preferibile a quella su un modello di ricerca di specie differente, ammesso che sia

safe and responsible and complies with the principles of the 3Rs. Innovations without laboratory animals include:

- methods that make it possible, taking into account ethical, technical, methodological and statistical constraints, to take measurements directly from humans (e.g. smart devices and micro-dosing);
- technologies that are based on human material or material from the target animal (e.g. organs-on-chips and organoids); or technologies that provide useful information without additional animal procedures having to be carried out (e.g. computer simulations, data mining and tissue banks containing human material).

The application of technological developments could also make it possible to delay the use of laboratory animals until as late as possible in the development process of a drug or therapy.

By promoting innovations without laboratory animals and exploiting them to the full, the use of laboratory animals can be reduced. In this section, the NCad describes a strategy for accelerating the transition to non-animal research methods.

Work at the international level to obtain a revision of the regulatory risk assessment process

In order to guarantee the safety of substances, animal procedures are legally required or recommended at EU and international level[23]. Risk assessment in this context focuses primarily on the hazard of the substance. In many cases, the justification for the prescribed animal procedures is based more on historical than on scientific grounds.

As a result of the progress made in scientific toxicological research and the significant increase in our understanding of molecular biology a movement[24] that focuses on innovations for a new approach to the risk assessment process and risk policy has emerged at international level in recent years. Our understanding of the mechanisms of action of substances in humans and animals is increasing, and this will enable a new and more accurate approach to the risk assessment of substances: a radically different approach to risk assessment that is based more on exposure and knowledge of kinetics and pharmacodynamics (through a combination of in vitro, in silico and ex-vivo test methods, supplemented by and corroborated by historical data) than on hazards. In this new approach, the unnecessary use of laboratory animals can be phased out and the relevance of the research can be increased. The basic principle here is that the current level of protection for humans, animals and the environment is maintained.

This new approach to risk assessment will not be possible without reference to available cumulative historical data from animal procedures, data on the physicochemical properties

sicuro e responsabile e rispetti i principi delle 3 R.
Innovazione senza animali da laboratorio include:

- metodi che rendono possibile, tenendo conto limitazioni etiche, tecniche, metodologiche e statistiche, rilevare misure direttamente dagli umani (es. apparecchi evoluti e micro dosatori);
- tecnologie basate su materiale umano o materiale da animale bersaglio (es. organi su chip e organoidi); o tecnologie che forniscono informazioni utili senza che debbano essere eseguite procedure animali addizionali (es. simulazioni al computer, ricerca di dati e banche di tessuti contenenti materiale umano).

L'applicazione degli sviluppi tecnologici potrebbe anche permettere di ritardare l'uso degli animali da laboratorio fino a più tardi possibile nel processo di sviluppo di un farmaco o di una terapia.

Promuovendo innovazioni senza animali da laboratorio e utilizzandole al massimo, si può ridurre l'uso di animali da laboratorio. In questa sezione l'NCad descrive una strategia per accelerare la transizione verso metodi di ricerca non animale.

Lavorare a livello internazionale per ottenere una revisione del processo regolatorio di definizione del rischio

Per garantire la sicurezza delle sostanze, le procedure animali sono richieste per legge o raccomandate dalla EU e a livello internazionale [23].
La valutazione del rischio in questo contesto si concentra principalmente sulla pericolosità della sostanza. In molti casi, la giustificazione per le procedure animali prescritte si basa più su motivi storici che scientifici.

Come risultato dei progressi compiuti nella ricerca scientifica tossicologica e dell'aumento significativo della nostra comprensione della biologia molecolare, è emerso negli anni recenti a livello internazionale un movimento[24] che si concentra sulle innovazioni per un nuovo approccio al processo di valutazione del rischio e alla politica del rischio. La nostra comprensione dei meccanismi di azione delle sostanze negli umani e negli animali sta crescendo, e questo permetterà un nuovo e più accurato approccio alla definizione del rischio delle sostanze: un approccio alla definizione del rischio radicalmente diverso che si basa più sulla esposizione e conoscenza della cinetica e della farmacodinamica (attraverso una combinazione di metodi di test in vitro, in silico ed ex-vivo, supplementari e corroborati da dati storici) che sui pericoli. In questo nuovo approccio, l'uso non necessario di animali da laboratorio può essere gradualmente eliminato e la rilevanza della ricerca può essere aumentata. Il principio di base è che viene mantenuto l'attuale livello di protezione per l'uomo, gli animali e l'ambiente.

Questo nuovo approccio alla valutazione del rischio non sarà possibile senza riferimento ai dati storici cumulativi disponibili dalle procedure animali, ai dati sulle proprietà

of materials and 3R data. The quality, scope and accessibility of such datasets is therefore key to the reliability of innovative risk assessment that does not involve animals.	fisicochimiche dei materiali e ai dati 3R. La qualità, scopo ed accessibilità di queste banche dati è quindi fondamentale per la affidabilità della valutazione del rischio innovativa senza animali.
The NCad recommends for the Minister for Agriculture to strive for a review of the existing risk assessment process. The alternative approach to risk assessment outlined above can be implemented as a step-by-step approach. Initially, the design can be tailored to the intended purpose (e.g. the safety of the unborn child or the safety of the central nervous system). As a temporary hybrid situation, the innovative prediction models that are already available can be used alongside the animal models that are still being used (parallel testing).	L'NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura di impegnarsi per una revisione dell'attuale processo di valutazione del rischio. L'approccio alternativo alla valutazione del rischio illustrato sopra può essere ampliato con un approccio passo dopo passo. Inizialmente, il progetto può essere adattato allo scopo in esame (es. la sicurezza del nascituro o la sicurezza del sistema nervoso centrale). Come situazione ibrida temporanea, i modelli innovativi predittivi già disponibili possono essere utilizzati contemporaneamente ai modelli animali che vengono usati ancora (testing parallelo).
The NCad anticipates that the ongoing development of adequate prediction models such as tissue and organ models on intelligent microplates (organs-on-chips), 3-dimensional mega QSAR read across, meta-analyses and a growing understanding of system biology will result in a further increase in our understanding of the mechanisms of action of substances in humans and animals. This will enable high-quality risk assessment of substances, which will make animal models superfluous. Most of these advanced prediction models are being developed in the US, but similar innovations are also being developed in Europe and the Netherlands.	L'NCad prevede che lo sviluppo in essere di modelli predittivi adeguati come tessuti e modelli di organi su micropiastre evolute (organo su chip), lettori tridimensionali mega QSAR read across, meta analisi ed una crescente comprensione del sistema biologico si tradurrà in un aumento ulteriore della nostra comprensione dei meccanismi di azione delle sostanze negli esseri umani e negli animali. Questo permetterà una valutazione di alta qualità del rischio delle sostanze, che renderà superflui i modelli animali. La maggior parte di questi modelli predittivi avanzati sono in fase di sviluppo negli USA, ma innovazioni simili sono in fase di sviluppo anche in Europa e in Olanda.
Given the international nature of this area of research and the regulations involved, the above-described new approach to risk assessment can only be achieved through significant international collaboration and acceptance by the regulatory authorities. The Netherlands cannot achieve it on its own. Coordinated efforts are required at EU and international level.	Data la natura internazionale di questa area di ricerca e di regolamentazione coinvolta, il nuovo approccio sopradescritto alla definizione del rischio può essere ottenuto solamente attraverso una significativa collaborazione internazionale ed accettazione da parte delle autorità regolamentari. L'Olanda non può farlo da sola. Sono necessari sforzi coordinati a livello EU e internazionale.
In addition, the NCad believes that it is important that risk models that aim to protect humans and animals are systematically and periodically reviewed in relation to the availability of innovations without laboratory animals.	Inoltre, l'NCad ritiene importante che i modelli di rischio che intendono proteggere umani ed animali siano sistematicamente e periodicamente rivisti in relazione alla disponibilità di innovazioni senza animali da laboratorio.
Make the Ministry of Economic Affairs' innovation policy more chain oriented; promote multidisciplinary collaboration	*Rendere la politica dell'innovazione del Ministero degli Affari Economici più orientata alla concatenazione; promuovere la collaborazione multidisciplinare*
The route from "incubator" of promising innovations to acceptance and application in practice is littered not only with obstacles but also with opportunities for acceleration. In most cases, current grants for innovations cover only a small part of this route (mainly the early part). The NCad believes that a more chain-oriented innovation policy would result in better utilisation of promising innovations without laboratory animals and easier progression from development to application, potentially in several fields of application.	Il percorso dall' "incubatrice" delle innovazioni promettenti alla accettazione ed applicazione nella pratica, è cosparso non solo di ostacoli ma anche di opportunità di accelerazione. Nella maggior parte dei casi, le attuali assegnazioni (di fondi) coprono solo una piccola parte di questo percorso (principalmente la parte iniziale). L'NCad crede che una politica innovativa più orientata al concatenamento porterà a una migliore utilizzazione delle innovazioni promettenti senza uso di animali da laboratorio e a un più facile passaggio dallo sviluppo alla applicazione, potenzialmente in molti campi di applicazione.
By better aligning grant structures, so that researchers or	Migliorando l'allineamento delle strutture di finanziamento,

innovation entrepreneurs can also obtain funding for the distribution and commercialisation phase once they have developed their innovation, the "valley of death", that until now has primarily been defied by a combination of chance, focus and a strong desire, can be bridged.
The fund recommended by the Think Tank could also be used for investments in validation and valorisation projects.

In a chain-oriented innovation policy, the involvement of governments, assessment authorities and (end) users as early as possible in the development process of an innovation is a critical factor for success. Cross-sectoral and multidisciplinary collaboration will be required in this context and must therefore be promoted.
By setting clear objectives such as innovation without laboratory animals as a core theme, the government policy will create clarity and the various stakeholders should not work against each other.

When obtaining funding for science and innovation, public-private partnerships could be more effectively promoted (financially if possible), with any such partnerships enabling the parties involved to mutually agree on how the funds and intellectual property will be divided. In addition, it can be made possible for private organisations (within the constraints of state aid rules) to be able to apply for funding for innovation without laboratory animals under more innovation programmes than they can at the moment, thereby accelerating the transition.

By assessing an innovation at the outset, followed by interim reviews, it can be evaluated whether the innovation actually has sufficient potential to progress within the chain, and which barriers will need to be eliminated to enable it to do so. In this context, consideration could be given to the use of Technology Readiness Levels (TRL) to assess the potential or importance of an innovation, as is done in the EU's Horizon 2020 programme.

Invest in the valorisation of non-animal methods

Every developed non-animal method must be validated in order to ensure that it can be accepted as an alternative by the industry and, where appropriate, by the regulatory authorities and can be implemented in the various directives. In the case of regulatory research on biological products, the Biological Standardisation Programme (BSP), for example, performs such interlaboratory validation studies in collaboration with the European Pharmacopoeia.

The European validation lab EURL-ECVAM[25] has set up a Network of Validation Centres (NETVAL) in pursuance of 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. In the Netherlands, the research institutes RIKILT and TNO (Netherlands Organisation for Applied Scientific Research) are the

in modo che i ricercatori o imprenditori innovativi possano anche ottenere fondi per la fase di commercializzazione e distribuzione una volta che abbiano sviluppato la loro innovazione, si riuscirà ad attraversare la "valle della morte", che fino ad ora è stata sfidata principalmente da un miscuglio di opportunità, focalizzazione e forte desiderio.
Il fondo raccomandato dal Think Tank potrebbe anche essere usato per investimenti nella validazione e valorizzazione dei progetti.

In una politica di innovazione orientata al concatenamento, un fattore critico per il successo è il coinvolgimento il più presto possibile dei governi, delle autorità definitorie e degli utilizzatori finali nel processo di sviluppo di una innovazione.
Collaborazione intersettoriale e multidisciplinare sarà necessaria in questo contesto e deve quindi essere promossa.
Col definire chiari obiettivi quali l'innovazione senza animali da laboratorio come un tema centrale, la politica del governo creerà chiarezza ed e le varie parti interessate non dovrebbero lavorare uno contro l'altro.

Quando si ottengono fondi per la scienza e l'innovazione, una compartecipazione pubblico-privato potrebbe essere promossa più efficacemente (finanziariamente se possibile), con qualunque tipo di compartecipazione che permetta alle parti coinvolte di accordarsi mutualmente su come saranno ripartiti i fondi e le proprietà intellettuali. In aggiunta, può essere reso possibile per le organizzazioni private (entro i limiti delle norme sugli aiuti statali) di essere in grado di richiedere fondi per innovazioni senza animali da laboratorio in più programmi innovativi di quanto possano fare attualmente, accelerando quindi la transizione.

Attraverso la valutazione preliminare di una novità, seguita da revisioni intermedie, si può valutare se l'innovazione ha effettivamente potenziale sufficiente per avanzare all'interno della catena, e quali ostacoli si debbono eliminare per permetterle di farlo. In questo contesto, si potrebbe prendere in considerazione l'uso di Livelli Disponibili di Tecnologie (TLR) per definire il potenziale o l'importanza dell'innovazione, come è fatto nel programma Horizon 2020 della EU.

Investire nella valorizzazione di metodi senza animali

Ogni metodo non-animale sviluppato deve essere validato per assicurare che possa essere accettato dall'industria e, ove appropriato, dalle autorità regolatorie come una alternativa e possa essere messo in attuazione nelle varie direttive. Nel caso di ricerche regolatorie su prodotti biologici, Il Programma di Standardizzazione Biologica (BSP), per esempio, esegue suddetti studi di convalida interlaboratorio in collaborazione con la Farmacopea Europea.

Il laboratorio di validazione europea EURL-EVCAM [25] ha messo a punto una rete di centri di validazione (NETVAL) in esecuzione della direttiva 2010/63 EU del Parlamento e del Consiglio Europeo del 22 settembre 2010 sulla protezione degli animali usati a scopo scientifico. In Olanda, gli istituti di ricerca RIKILT e TO (Organizzazione Olandese per la

EURL-ECVAM NETVAL laboratories.

The NCad recommends for the Minister for Agriculture to promote the validation of non-animal methods by ensuring, in accordance with the provisions of the Directive, that the Netherlands actively provides input to the European Commission with regard to the establishment of the priorities for validation studies. The willingness of Dutch laboratories to participate in validation studies could also be stimulated.

Innovative methods are often directly related to data and materials of human origin, and a comparison with the human patient would therefore be a logical comparison for validation purposes. This is in contrast to conventional validation, where data from animal studies is often used. If no human data is available, it could be created in studies that run parallel to the established drug development process.

At the request of the Minister for Agriculture, the National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM) and the Medicines Evaluation Board (CBG) should be able to instigate a review of the validation procedure for chemicals and medicine, which would enable the Netherlands to play a pioneering role in Europe. Efforts could then be made to achieve a validation process at European level (and possibly also internationally through OECD, ECVAM, ICCVAM and JACVAM) that is accurate and, at the same time, faster and more straightforward.

In regulatory clinical research, medicines that were successful in animal procedures often fail in clinical trials. For these instances, so-called backward validation studies can be used to investigate or determine the predictive value of pre-clinical animal tests and innovative methods for clinical research on human subjects. On the basis of the insights obtained, pre-clinical research models can be improved. The NCad recommends for the Minister for Agriculture to make funds available for this.

Ensure that better use is made of the results of research on human subjects

In some areas of research, more use could be made of data from human research or more data could be obtained from human research (e.g. through the use of micro-sampling or micro-dosing, tissue banks, patient information, epidemiological data, screening and Synthesis of Evidence).

This ties in with the movement within biomedical research towards precision- and personalised medicine. If developments continue at the current rate, it is not inconceivable that organs-on-chips could be refined into human-on-chips within 50 years, which would enable animal procedures to be reduced, or even replaced. In addition, the development of organoid cultures offers excellent opportunities for regenerative medicine, which is

ricerca delle scienze applicate) sono tra i laboratori ECVAM NETVAL.

L'NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura di promuovere la validazione dei metodi senza animali assicurando, in accordo ai provvedimenti della Direttiva, che l'Olanda fornisca attivamente spunti alla Commissione Europea riguardo alla definizione delle priorità per gli studi di validazione. Si potrebbe anche stimolare la volontà dei laboratori Olandesi di partecipare agli studi di validazione.

I metodi innovativi sono spesso correlati direttamente a dati e materiali di origine umana, e un paragone col paziente umano sarebbe un confronto logico per la convalida. Ciò è in contrasto con la validazione tradizionale, dove sono spesso usati i dati dagli studi su animali. Se non sono disponibili dati umani, si potrebbero ricavare da studi condotti in parallelo ai processi di sviluppo di farmaci già stabiliti.

Su richiesta del Ministero dell'Agricoltura, l'Istituto Nazionale di Salute Pubblica e Protezione Ambientale (RIVM) e il Consiglio della Valutazione dei Medicinali (CBG) dovrebbero essere in grado di avviare una revisione della procedura di validazione per sostanze chimiche e medicine, che permetterebbe all'Olanda di svolgere un ruolo pioneristico in Europa.
Degli sforzi potrebbero allora essere fatti per ottenere un processo di validazione a livello Europeo (e possibilmente anche internazionale attraverso OECD, EVCAM, ICCVAMe JACVAM) che sia accurato (preciso) e, allo stesso tempo, più veloce e più semplice.

Nella ricerca clinica regolatoria, le medicine che hanno avuto successo nelle procedure animali spesso falliscono nelle prove cliniche. Per questi casi, i cosiddetti studi di validazione a ritroso possono essere usati per investigare o determinare il valore predittivo dei test preclinici con animali e i metodi innovativi per la ricerca clinica su soggetti umani. Sulla base delle risultanze interne ottenute, i modelli di ricerca pre-clinica possono essere migliorati. L'NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura di rendere disponibili dei fondi a tale scopo.

Assicurarsi che sia fatto un uso migliore dei risultati della ricerca su soggetti umani

In alcune aree di ricerca, si potrebbe fare un uso maggiore dei dati ottenuti dalla ricerca umana o si potrebbero ottenere maggiori dati dalla ricerca umana (ad es, attraverso l'uso di micro-campionamento o micro-dosaggio, banche di tessuti, informazione dai pazienti, dati epidemiologici, screening e Sintesi delle Prove).

Questo si lega con il movimento all'interno della ricerca biomedica verso la medicina di precisione e personalizzata. Se gli sviluppi continuano al ritmo attuale, non si può escludere che gli organi-sul-chip possano raffinarsi nell'umano-sul-chip entro 50 anni, il che permetterebbe di ridurre o addirittura eliminare le procedure con animali.
In aggiunta, lo sviluppo di culture organoidi offre eccellenti opportunità per la medicina rigenerativa, che è anche uno dei

also one of the routes in the National Science Programma. Moreover, informed patients and healthy citizens could make an even greater contribution than they do at present by making bodily material available (in the context of a surgical intervention) or by participating in research themselves as subjects, for example.

Consideration should be given to how this can be encouraged and what research can be safely and meaningfully conducted in humans, whilst respecting their privacy. Effective solutions must also be developed with regard to costs, complexity, logistics and communication.

For many patient organisations, the current development period for medicine is too long. They are calling for a faster licensing period.
It is not possible to predict whether the paradigm shift proposed by the NCad in the field of regulatory research will be sufficient to achieve this acceleration of the licensing period that society desires. The intelligent, step-by-step approach will, however, make it possible to select promising substances or treatments at an earlier stage.

Under certain conditions, it should be easier to apply new treatments to human subjects. Unnecessary legal obstacles to this would have to be removed. This requires transparency with regard to risks and full freedom of choice of the subject or patient concerned. The potential that this offers should be investigated further by a designated party, and involving organisations such as the CCMO (Central Committee on Research involving Human Subjects), RIVM and TNO is also recommended.

Investigate risk acceptance in the field of regulatory research and invest in risk communication

The effective protection of the health of people and animals will benefit from taking a modern approach to risk management which, whilst respecting old traditions and conventions, makes full use of innovative techniques and new approaches to risk that are consistent with the requirements of society.

Risk assessments will be based on the increase in scientific knowledge concerning biological processes, disease processes and exposure scenarios supported by innovations without laboratory animals. Depending on the field, the development of innovations without laboratory animals will result in a level of health protection that is accepted by society, but with fewer procedures involving laboratory animals.

For safety and efficacy research in particular, the extent to which society and assessment authorities are willing to accept risks on behalf of society plays a role.
Citizens must be able to trust the assessment authorities (i.e. the government) to ensure that they are protected against unacceptable risks.

When determining the approach to be taken in respect of the necessary risk communication, it is recommended that

percorsi nell'Programma Nazionale della Scienza.
Inoltre, pazienti informati e cittadini in buona salute potrebbero dare un contributo ancor maggiore di quanto non diano al presente, rendendo disponibile materiale corporeo (nel contesto di interventi chirurgici) o partecipando essi stessi nella ricerca come soggetti, ad esempio.

Bisogna fare considerazioni su come ciò possa essere incoraggiato e su quale ricerca possa essere condotta in modo sicuro e significativo negli umani, rispettando la loro privacy.
Soluzioni efficaci devono anche essere sviluppate riguardo ai costi, alla complessità, alla logistica e la comunicazione.

Per molte organizzazioni di pazienti, l'attuale periodo di sviluppo della medicina è troppo lungo. Chiedono un iter di autorizzazione più rapido.
Non è possibile prevedere se il cambiamento di paradigma proposto dall'NCad nel campo della ricerca regolatoria sarà sufficiente ad ottenere l'accelerazione nell'iter autorizzativo che la società richiede. L'intelligente approccio passo dopo passo permetterà, comunque, di selezionare le sostanze o i trattamenti promettenti in una fase precoce.

In determinate condizioni, dovrebbe essere più facile applicare nuovi trattamenti per i soggetti umani. Dovrebbero essere tolti gli inutili ostacoli legali. Questo richiede trasparenza per quanto riguarda i rischi e la piena libertà di scelta del soggetto o paziente in questione. Il potenziale che questo offre dovrebbe essere ulteriormente investigato da una parte designata, e sarebbe raccomandato coinvolgere organizzazioni come CCMO (Comitato Centrale sulla Ricerca che coinvolga Soggetti Umani), anche RIVM e TNO.

Investigare la accettazione del rischio nel campo della ricerca regolatoria e investire nella comunicazione del rischio

La protezione efficace della salute della gente e degli animali potrà ricavare beneficio da un approccio moderno alla gestione del rischio che, pur nel rispetto della tradizione e delle convenzioni, faccia pieno uso di tecniche innovative e nuovi approcci al rischio, che siano adeguati alle richieste della società.

La definizione del rischio si baserà sull'aumento della conoscenza scientifica riguardo ai processi biologici, processi delle malattie e gli scenari di esposizione supportati da innovazioni senza animali da laboratorio. A seconda del settore, lo sviluppo delle innovazioni senza uso di animali da laboratorio porterà ad un livello di protezione della salute che sia accettato dalla società, ma con poche procedure che comportino animali da laboratorio.

In particolare per la ricerca di sicurezza ed efficacia, gioca un ruolo il grado cui la società e le autorità definitorie sono disposte ad accettare i rischi in nome della società.
I cittadini devono essere in grado di fidarsi delle autorità definitorie (es il governo) per essere sicuri di essere protetti da rischi inaccettabili.

Nel determinare l'approccio da prendere relativamente alla

a designated party be commissioned to further investigate the perception of risk and risk acceptance amongst assessment authorities, citizens and patients from a psycho-social perspective.

Ensure that monitoring and evaluation takes place and make knowledge concerning innovation without laboratory animals and 3R alternatives more available

In a complex transition issue such as that of the use of animals in research, it is crucial to monitor and evaluate which interventions have been successful and which have not, and where adjustment is possible and advisable in order to allow the intervention to have a broader application or greater impact.
Consequently, the NCad recommends for the Minister for Agriculture to make a priority of monitoring and evaluation of the progress made in reducing use for regulatory purposes, defining visions within fundamental scientific research and, wherever possible, phasing out the use of laboratory animals in biomedical education, and to use the data warehouse for animal procedures and 3Rs recommended previously by the NCad to disseminate this information[26].

In the interests of access to knowledge, when European Directive 2010/63/EU is reviewed in 2017, efforts should be made at European level to achieve greater transparency with regard to the use of laboratory animals in research. If research data concerning innovations without laboratory animals (e.g. available cumulative historical data from animal procedures, the physicochemical properties of substances and 3R data) is to be effectively shared, linked and evaluated through Synthesis of Evidence, it is essential that access to 3R knowledge is improved and made centrally available to researchers.

The NCad therefore recommends creating the data warehouse on animal procedures and 3Rs as quickly as possible and promoting at EU level with a view to interconnecting similar data systems in the EU. ECVAM could play a coordinating role in the optimisation of a European database, but the European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA)[27], the European link between policy and industry, should also be a key player in collaboration in this context.

The NCad also believes that it would be sensible to investigate the possibility of creating an Innovations Without Laboratory Animals Index in collaboration with EU Member States, along the lines of the Access to Medicine Index[28]. This could help raise the profile of the work that is being undertaken in the field of innovation without laboratory animals and act as a source of inspiration for those involved in the field of research involving animals.

comunicazione del rischio necessario, si raccomanda che ad una terza parte designata sia commissionato di indagare ulteriormente la percezione del rischio e l'accettazione del rischio tra le autorità, i cittadini e i pazienti da un punto di vista psico-sociale.

Assicurare che vengano fatti il monitoraggio e la valutazione e si renda più disponibile la conoscenza relativa alla innovazione senza animali e alle alternative 3R

In una questione di transizione complessa come quella dell'uso degli animali nella ricerca, è basilare monitorare e valutare quali interventi hanno avuto successo e quali non l'hanno avuto, e dove è possibile e consigliabile un aggiustamento per permettere che l'intervento abbia una più estesa applicazione o maggiore impatto.

Conseguentemente l'NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura di considerare prioritario monitorare e valutare i progressi fatti nella riduzione per scopi regolatori, definire visioni per la ricerca scientifica di base ove possibile, eliminare per fasi l'uso di animali da laboratorio nell'insegnamento biomedico, e usare il magazzino di dati delle procedure animali e le procedure 3r raccomandate precedentemente dal'NCad per diffondere questa informazione [26]

Nell'interesse dell'accesso al sapere, quando la Direttiva Europea 2010/63/EU verrà revisionata nel 2017, bisogna fare sforzi a livello europeo per ottenere una migliore trasparenza relativamente all'uso degli animali da laboratorio nella ricerca. Se i dati di ricerca per quanto riguarda le innovazioni senza animali da laboratorio (ad esempio, dati storici cumulativi disponibili da procedure sugli animali, le proprietà fisico-chimiche delle sostanze e dei dati 3R), devono essere efficacemente condivisi, collegati e valutati attraverso la sintesi delle prove, è essenziale che l'accesso alla conoscenza 3R sia migliorato e centralizzato e reso disponibile ai ricercatori.

Il NCAD raccomanda pertanto la creazione di magazzini di dati sulle procedure di animali e 3R il più rapidamente possibile e la promozione a livello europeo al fine di interconnettere sistemi di dati simili nella UE. ECVAM potrebbe svolgere un ruolo di coordinamento nella ottimizzazione di una banca dati europea, ma dovrebbe essere un attore chiave nella collaborazione in questo contesto anche il Partenariato europeo per gli Approcci Alternativi alla Sperimentazione Animale (EPAA)[27], il legame Europeo tra la politica e l'industria.

Il NCAD ritiene inoltre che sarebbe opportuno studiare la possibilità di creare un *Innovations Without Laboratory Animals Index*, un Indice delle Innovazioni Senza Animali da Laboratorio, in collaborazione con gli Stati membri dell'UE, lungo le linee dell'*Access to Medicine Index*[28]. Questo potrebbe contribuire ad elevare il profilo del lavoro che è stato intrapreso nel campo dell'innovazione senza animali da laboratorio e agire come fonte di ispirazione per coloro che sono coinvolti nel campo della ricerca sugli animali.

4.3 Management of the transition

Although there are already a large number of initiatives that focus on innovation and 3R development and application, the transition to non-animal research will not happen by itself. The existing 3R initiatives and innovation pathways can be given additional momentum or accelerated through management and focus,
both within the Netherlands and internationally.
International collaboration is key, within the government, within risk assessment and within fundamental scientific research.

Based on the Ministry of Economic Affairs' guiding role in the process, also involve other relevant ministries

Responsibility for "animal procedures" in the Netherlands lies with the Ministry of Economic Affairs, but animal procedures also take place within the policy areas of other ministries (Education, Culture and Science, Health, Welfare and Sport, Defence, and Infrastructure and Environment). These ministries each have their own policy and run their own grant systems.

Since the use of animals in research is a complex issue in which a wide range of parties play a role and much must be achieved at international level, efforts to accelerate the transition process must be intensively managed, starting with prioritised research areas and then going further. The efforts of all the players involved on the various levels must be coordinated, and ideas, strengths and stakeholders must be combined. The government is the only party that can take on this overarching management role. The NCad therefore recommends for the Minister for Agriculture to assume this management role and embed it for a number of years.

- Furthermore, the NCad recommends for the Minister for Agriculture, when undertaking the proposed review of the Experiments on Animals Act in 2019, to take into account: that the Central Authority for Scientific Procedures on Animals (CCD) may impose conditions regarding the use of new non-animal innovative techniques while a project is running. The review should consider how research practice has approached these requirements;
- how visions, transition objectives and the Programma for Innovation Without Laboratory Animals have played a role or could play a role in project assessment;
- the monitoring of progress in the field of innovations without laboratory animals and 3Rs;
- the link with the European field and the extent to which European and international support has been obtained for the Dutch ambitions with regard to animal-free research.

From Interdepartmental Working Group on Alternatives to Animal Testing to Interdepartmental Management Group

Clear interdepartmental cooperation is also crucial.

4.3 Gestione della transizione

Sebbene vi sia già un grande numero di iniziative che si focalizzano sulla innovazione e sullo sviluppo e applicazione delle 3R, la transizione alla ricerca senza animali non arriverà da sola. Le iniziative 3 R esistenti ed i percorsi innovativi possono ricevere più spinta o accelerazioni attraverso la gestione e la focalizzazione, sia all'interno dei Paesi Bassi sia internazionalmente. La collaborazione internazionale è la chiave, all'interno del governo, all'interno la definizione del rischio e all'interno della ricerca scientifica di base.

Il ruolo di guida del processo basato sul Ministero degli Affari Economici, coinvolge anche altri rilevanti ministeri

La responsabilità per "le procedure animali" nei Paesi Bassi risiede nel Ministero degli Affari Economici, ma si utilizzano procedure animali anche nelle aree politiche di altri ministeri (Educazione, Cultura e Scienza, Salute, Benessere e Sport, Difesa, e Infrastrutture ed Ambiente). Ognuno di questi ministeri ha la sua propria politica e un proprio sistema di autorizzazione.

Poiché l'uso degli animali nella ricerca è una questione complessa nella quale un ampio numero di attori prende parte e molto deve essere ottenuto a livello internazionale, gli sforzi per accelerare il processo di transizione devono essere gestiti intensamente, partendo dalle aree di ricerca prioritarizzate e successivamente andando avanti. Il governo è il solo ente che può ricoprire questo ruolo di gestore supervisore. L'NCad quindi raccomanda che sia il Ministero dell'Agricoltura ad assumere questo ruolo di gestione e lo ricopra per diversi anni.

- Inoltre NCad raccomanda che quando il Ministero dell'Agricoltura procederà alla revisione della legge "Esperimenti sugli Animali" nel 2019 prenda in considerazione: che l'Autorità Centrale per le Procedure Scientifiche sugli Animali (CCD) può imporre condizioni sull'uso di nuove tecniche innovative senza animali mentre un progetto è in corso. La revisione dovrebbe considerare come la pratica della ricerca si è avvicinata a tali richieste;
- come ipotesi immaginate, gli obiettivi di transizione e l'Programma per l'Innovazione Senza Animali da Laboratorio hanno o potrebbero avere un ruolo nella definizione del progetto;
- il monitoraggio del progresso nei campi delle innovazioni senza animali da laboratorio e delle 3R;
- il collegamento col campo Europeo e in che grado è stato ottenuto il supporto Europeo ed internazionale relativamente alla ricerca senza animali.

Dal Gruppo di Lavoro Interdipartimentale sulle Alternative agli esperimenti animali al Gruppo Interdipartimentale di Gestione

È cruciale anche una chiara cooperazione

Transforming the existing Interdepartmental Working Group on Alternatives to Animal Testing (IWAD) into an Interdepartmental Management Group (IR) will ensure that actions are consistent, effective and collaborative. By collaborating in this way, policy on animal procedures can be linked to related policy issues, such as the development, assessment and registration of (veterinary) medicines, environmental legislation and science policy, along the lines of the antibiotics debate and the One Health29 approach. That way, links with related (policy) issues that could accelerate the desired transition, such as sustainability and investment schemes, corporate social responsibility (CSR) and the business model of disruptive technologies and innovations, can be actively investigated. In this context, it is important that innovations without laboratory animals are embedded not only locally but also in the mainstream of the various policy fields, so that progress in the various fields is mutually reinforcing and policy plans in this area are not at odds with each other.

Link innovation policy to Top Sector policy

The NCad also recommends a joint approach to the realisation of the policy on innovation and the policy on so-called Top Sectors with regard to the achievement of non-animal practices. Making the principle of the 3Rs an explicit part of the Top Sector policy will accelerate the development and application of innovations without laboratory animals in a number of different fields.

This joint approach should consider the following:

- the development and further optimisation of the collaboration within and between the public and private sectors;
- the promotion of opportunities in the field of big data management in relation to the undertaking of risk assessments;
- the coordination of the promotion of innovations without laboratory animals and developments in all relevant international and EU bodies, including the overarching national and international assessment authorities;
- joint policy on education and training in the field of innovation without laboratory animals, and the 3Rs;
- promotion of the development and application of new approaches to risk assessment and management; the development and implementation of positive incentives that contribute to the development and application of non-animal research methods, such as:
  - tax breaks for investments that support the transition;
  - a longer data protection period for companies that use non-animal methods and/or accelerated licensing procedures;
  - accelerated incorporation of patented and non-patented innovative methods in the regulations.

interdipartimentale. Il trasformare l'esistente Gruppo di Lavoro Interdipartimentale sulle Alternative agli esperimenti animali (IWAD) in un Gruppo Interdipartimentale di Gestione (IR) assicurerà che le azioni siano coerenti, efficaci e collaborative. Col collaborare in questa via, l'indirizzo sulle procedure animali può essere collegato agli argomenti politici collegati, come lo sviluppo, valutazione e registrazione di medicine (veterinaria), legislazione ambientale e politica scientifica, lungo le linee del dibattito sugli antibiotici e l'approccio *Una Salute*[29]. Questa via, collega agli argomenti politici relativi che possono accelerare la transizione desiderata, così come la sostenibilità e gli schemi di investimento, la responsabilità sociale corporativa (CSR) e il modello di lavoro delle tecnologie dirompenti e le innovazioni, possono essere attivamente investigate. In questo contesto, è importante che le innovazioni senza animali da lab siano inserite non solo localmente ma anche nei percorsi principali dei vari campi politici, così che il progresso nei vari campi si rinforzi mutualmente e i programmi politici in questo campo non siano scompaginati l'uno rispetto all'altro.

Collegamento della politica innovativa con la politica dei Settori di punta

L'NCad raccomanda inoltre un approccio congiunto alla realizzazione della politica della innovazione e alla politica dei cosiddetti "Settori Top" relativamente al conseguimento delle pratiche senza animali. Rendere il principio delle 3R una parte esplicita dei Settori Top accelererà lo sviluppo e l'applicazione dell'innovazione senza animali in svariati campi differenti.

Questo approccio congiunto dovrebbe considerare i punti seguenti:

- lo sviluppo e la ulteriore ottimizzazione della collaborazione dentro e tra i settori pubblici e privati;
- la promozione delle opportunità nel campo della gestione dei grandi dati in relazione all'assunzione della definizione del rischio;
- il coordinamento della promozione dell'innovazione senza animali lab e lo sviluppo in tutti gli organismi internazionali e comunitari pertinenti, incluse le autorità nazionali ed internazionali generali di valutazione;
- politica congiunta (comune) su istruzione e tirocinio nel campo della innovazione senza animali e delle 3R;
- promozione dello sviluppo ed applicazione di nuovi approcci alla valutazione e gestione del rischio;
- lo sviluppo e progressione degli incentivi positivi che contribuiscono allo sviluppo e applicazione dei metodi di ricerca senza animali, quali ad esempio:
  - Agevolazioni fiscali per gli investimenti che supportano la transizione;
  - Un periodo di protezione dei dati più lungo per le aziende che usano metodi non animali e/o procedure accelerate di autorizzazione;
  - Accelerata incorporazione di metodi alternativi brevettati o non brevettati nella regolamentazione.

The NCad endorses the Think Tank's recommendation of setting up a fund for the development and use of innovations without laboratory animals. This fund will be directed at the entire knowledge and innovation chain and, as a result, will act as a link between different scientific programmes within NWO (The Netherlands Organisation for Scientific Research), the technology foundation STW and ZonMw (The Netherlands Organisation for Health Research and Development), as well as the programmes run by and knowledge issues addressed by, amongst others, TNO, the Institute for Translational Vaccinology (IntraVacc) and the RIVM in this field and related themes.	Il NCad appoggia la raccomandazione del Think Tank's di creare un fondo per lo sviluppo e l'uso di innovazioni senza animali. Questo fondo sarà indirizzato a tutta la catena della conoscenza e innovazione e, di conseguenza, fungerà da collegamento tra i diversi programmi scientifici all'interno di NWO (L'Organizzazione olandese per la ricerca scientifica), la fondazione di tecnologia STW e ZonMw (l'Organizzazione Olandese per la ricerca e sviluppo della salute), così come i programmi portati avanti da e gli argomenti di sapere indirizzati da, tra gli altri, TNO, l'istituto per Translazione della Vaccinologia (IntrVacc) e RIVM in questo campo e nei temi collegati.
The NCad also recommends seeking collaboration with initiatives that are designed to support science and innovation, such as the NL Next Level project, a collaboration between the Confederation of Netherlands Industry and Employers (VNO-NCW), the entrepreneurs' association MKB-Nederland, the Dutch Federation of Agricultural and Horticultural Organisations (LTO Nederland) and the knowledge sector.	Il NCad raccomanda inoltre di cercare collaborazione con iniziative che sono progettate per supportare la scienza e l'innovazione, come la NL, il progetto Next Level, una collaborazione tra la Confederazione dell'Industria e dei Datori di Lavoro (VNO-NCW), la associazione degli imprenditori MBK- Olanda, la Federazione Olandese delle Organizzazioni Agricole e Orticole (LTO Nederland) e il settore del sapere.
In this context, the NCad recommends for the Minister for Agriculture to also collaborate with NC3Rs in the UK, BfR in Germany and similar bodies in other Member States.	In tale contesto, l'NCad raccomanda al Ministero della Agricoltura di collaborare anche con NC3R nel Regno Unito, BfR in Germania e simili organismi in altri Stati Membri.
Ensure that all national stakeholders jointly establish an Programma for Innovation Without Laboratory Animals and include it in a new route to be set up within the National Science Programma;	Assicurare che tutti gli aventi causa stabiliscano congiuntamente un programma per Innovazione Senza Animali da Laboratorio e la includano in una nuova strada per essere inserita nell'Programma Scientifica Nazionale;
The NCad recommends for the Minister for Agriculture, with the involvement of the Interdepartmental Management Group, to investigate the possibility of setting up an additional route within the National Science Programma: the Programma for Innovation Without Laboratory Animals. The visions for fundamental scientific research, together with the transition objectives of the other areas of research, will form part of this Programma for Innovation Without Laboratory Animals.	L'NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura, con il coinvolgimento del Gruppo di Gestione Interdisciplinare, di investigare la possibilità di mettere a punto una strada aggiuntiva nell'Programma Scientifica Nazionale: l'Programma per Innovazioni senza Animali da Laboratorio. Le visioni per la ricerca scientifica di base, insieme agli obiettivi di transizione delle altre aree di ricerca, costituiranno parte di questa Programma per Innovazioni senza Animali da Laboratorio.
The next step in the Programma for Innovation Without Laboratory Animals, which will constitute the joint approach to be adopted by all national stakeholders that play a role within the relevant policy areas, including business and industry and societal organisations, must not simply be a joint declaration of intent or a broad list of general agreements. The NCad recommends concluding an agreement containing specific ambitious but achievable objectives[30], with a distinction being made between the various fields of research and the clear transition objectives agreed for them.	Il passo successivo nell' Programma per Innovazioni senza Animali da Laboratorio, che dovrà costituire l'approccio congiunto che dovrà essere adottato da tutti gli aventi causa che hanno un ruolo nelle relative aree politiche, incluse le organizzazioni d'affari, di industria e sociali, non deve essere semplicemente una dichiarazione di intento congiunta o una vasta lista di accordi generici. L'NCad raccomanda di concludere un accordo contenente obiettivi specifici ambiziosi ma raggiungibili [30], con una differenziazione fatta per i vari campi di ricerca e obiettivi chiari di transizione su di essi concordati.
In this same context, the NCad recommends for the Minister for Agriculture to urge the research community to undertake further national and international multidisciplinary collaboration and to facilitate this through assistance under the incentive programmes earmarked for this purpose, such as ZonMw's More Knowledge with Fewer Animals (MKMD),	In questo stesso contesto, NCad raccomanda al Ministero dell'Agricoltura di sollecitare la comunità della ricerca di intraprendere ulteriori collaborazioni interdisciplinari nazionali ed internazionali e di facilitare ciò attraverso l'assistenza sotto i programmi incentivanti stanziati a tale scopo, come "Più Conoscenza Con Meno Animali" dello

the fund recommended in the Think Tank's report and the Top Sector Health and Life Science.

Ensure that the guiding role benefits from an effective organisational structure

If the Interdepartmental Management Group is to be able to manage, monitor and implement the Programma for Innovation Without Laboratory Animals effectively, it will require a supporting body, an organisational structure that is properly equipped to bring the various parties together and that has the status and mandate to initiate and support the necessary activities. In this context, it is important to ensure that different initiatives and powers converge, including the project office that will be set up on the basis of the Think Tank report, the generation of funding and public-private initiatives. The NCad recommends considering a number of different types of organisational structures for this joint approach, such as, for example, that of the NC3Rs in the UK, the BfR in Germany and similar bodies in other EU Member States.

Use the leading role of the Netherlands to accelerate the transition at internatio- nal level also

The NCad endorses the Think Tank's statement that the Netherlands is in "a unique position to promote itself at international level as a leader in the field of *innovations without laboratory animals:* internationally renowned knowledge institutions, a wealth of innovative businesses, a growing public desire for sustainability and a culture that encourages interaction and dialogue between stakeholders."

In collaboration with other countries and organisations, the Netherlands can exploit this position to accelerate the use of non-animal methods through innovations without laboratory animals at international level too.

In the context of the desired transition and the recommended clear transition objectives, the Minister for Agriculture can take the following action in an international context:

- Urge the European Commission to define a European strategy that takes an ambitious and integrated approach to non-animal research, one that includes animal welfare and the 3Rs in impact assessments and the development of new legislation and regulations. Also, call for existing legislation and regulations to be critically reviewed in this respect, and for it to be mandatory for accepted alternatives to be included, for funds to be made available for the further development of innovations without laboratory animals and for EU standards to be observed in commercial treaties.
- In collaboration with the ministries of Health, Welfare and Sport and Infrastructure and the Environment, call for a regulatory risk assessment process that is based on an intelligent and flexible step-by-step approach, with minimum use of animals, and enter

ZonMw (MKMD), il fondo raccomandato dal rapporto del Think Tank e il Top Sector Health and Life Science.

Assicurare che il ruolo guida benefici di una effettiva struttura organica

Se il Gruppo di Gestione Interdipartimentale deve essere in grado di gestire, monitorare e completare l'Programma per Innovazione Senza Animali da Laboratorio efficacemente, allora necessiterà di un organismo di supporto, una struttura organica che sia adeguatamente equipaggiata a tenere insieme le varie parti e che abbia lo status ed il mandato a indicare e supportare le necessarie attività. In questo contesto è importante assicurare che i poteri e le necessarie iniziative convergano, incluso l'ufficio di progetto che verrà organizzato sulla base del rapporto del Think Tank, la generazione di finanziamenti e di iniziative pubbliche e private. L'NCad raccomanda di considerare un numero di differenti tipi di strutture organiche per questo approccio congiunto, come, per esempio, quelle del NC3R in UK, il BfR in Germania e organismi analoghi in altri stati membri EU.

Usare il ruolo di guida dell'Olanda per accelerare la transizione anche a livello internazionale

L'NCad sottoscrive l'affermazione del Think Tank che l'Olanda si trova "in una posizione unica per promuovere se stessa a livello internazionale come guida nel campo delle innovazioni senza animali da laboratorio:
istituzioni scientifiche di fama internazionale, una vasta gamma di imprese innovative, un crescente desiderio pubblico per la sostenibilità e una cultura che incoraggia l'interazione e il dialogo tra gli aventi titolo".
In collaborazione con altri stati e organizzazioni l'Olanda può sfruttare la sua posizione per accelerare l'uso di metodi senza animali attraverso innovazioni senza animali da laboratorio anche a livello internazionale.

Nel contesto della desiderata transizione e dei chiari obiettivi raccomandati, il Ministero dell'Agricoltura può intraprendere in un contesto internazionale le seguenti azioni:

- Sollecitare la Commissione Europea a definire una strategia Europea che richieda un approccio ambizioso e integrato alla ricerca senza animali, tale che includa il benessere degli animali e le3R nelle definizioni di impatto e dello sviluppo di nuove disposizioni legislative e regolatorie. Inoltre, richiedere che la legislazione attuale e che le regole siano riviste criticamente su questo aspetto, e che per esso sia obbligatorio includere le alternative accettate, che siano resi disponibili fondi per futuri sviluppi di innovazioni senza animali da laboratorio che gli standard EU siano rispettati nei trattati commerciali.
- In collaborazione coi Ministeri della Salute, del Welfare e Sport e Infrastrutture e Ambiente, chiede (sogg. Il Ministro Agricoltura) un processo regolatorio di valutazione del rischio che si basi su un approccio intelligente e flessibile passo-passo, con un uso minimo di

into international collaborations in this context. More specifically, consider collaborating with the US organisations EPA (for the risk assessment of substances and pesticides) and FDA (for the risk assessment of medicines and food additives), as part of a European alliance or otherwise, on the theme of New Risk Management in approval of substances.

- Urge assessment authorities to facilitate or be enabled to facilitate so-called safe harbours that enable experimentation with promising innovations without laboratory animals in the science-driven development of medicine, just like the FDA facilitates safe harbours that are used in a slightly different way for the development of gene and cell therapies. This would allow the potential of innovative ideas that have not yet been validated to be explored and comparedin parallel to the standard test processes in a safe environment, without the intervention of legislation and regulations, but still with a view to actual application within the regulatory system. Scientists can work on the further development of innovations with a view to application and, at the same time, the assessment authorities can gather insight into and gain confidence in the innovative methods concerned. This will encourage the implementation and ultimate acceptance of promising innovations in regulatory research.
- In collaboration with the ministries of Health, Welfare and Sport and Infrastructure and the Environment, the RIVM and relevant international organisations, endeavour to obtain European agreements that make it easier to depart from regulatory animal procedures where possible through the use of validated alternative methods. Also, aim for transparent communication regarding situations where alternatives to the regulatory animal procedures have been used. In current regulatory research, animal procedures are performed in accordance with internationally accepted test guidelines issued by the European Commission, OECD, ICH and VICH, for example. These guidelines formally provide scope for modifications and even for a regulatory animal test not to be performed. However, any such modification must be justified in detail and may delay the evaluation of the case. Consequently, parties submitting a case for licensing of a substance rarely make use of this option.
- In this same context, advocate the removal of test guidelines once accepted non-animal alternatives are available and the rejection (omission from the formal case) of and imposition of a fine on test results originating from animal procedures for which an internationally accepted alternative method is available. Despite the availability of accepted 3R test methods, conventional animal procedures are still being performed, and the results from these procedures are still being accepted by the assessment authorities. This should be regarded as a violation of Article 13.1 of EU Directive 2010/63/EU, and it is therefore recommended that this issue be discussed when this Directive is reviewed.

animali, e entri in collaborazioni internazionali in questo contesto. Più specificamente consideri collaborazioni con organizzazioni USA, EPA (per la definizione del rischio delle sostanze e dei pesticidi) e FDA (per la definizione del rischio per medicine e additivi alimentari), come parte di una alleanza Europea o altro, sul tema della Nuova Gestione del Rischio nell'approvare sostanze.

- Sollecitare le autorità di valutazione a facilitare o ad essere in grado di facilitare i cosiddetti porti sicuri che permettono sperimentazione con promettenti innovazioni senza uso di animali da laboratorio nello sviluppo scientificamente-orientato di medicine, proprio come fa la FDA che facilita porti sicuri che sono usati in modo poco diverso per sviluppare terapie geniche e cellulari. Questo permetterebbe di poter sviluppare il potenziale di idee innovative che non sono ancora state validate, e di comparare in parallelo ai processi standard in un ambiente sicuro, senza intervento di leggi e regolamenti, ma tuttavia con un occhio al sistema regolatorio. Gli scienziati possono lavorare su altro sviluppo di innovazioni con un occhio all'applicazione e, nello stesso tempo, l'autorità di valutazione può raccogliere viste interne e acquisire confidenza nel metodo innovativo in esame. Questo incoraggerà lo sviluppo e la accettazione finale di innovazioni promettenti nella ricerca regolatoria.
- In collaborazione coi ministeri della Salute, Benessere e Sport e Infrastrutture e Ambiente, il RIVM e le relative organizzazioni internazionali cercano di ottenere accordi Europei che rendano più facile togliere dai regolamenti le procedure con animali dove possibile attraverso l'uso di validati metodi alternativi. Inoltre, mira alla comunicazione trasparente relativa a situazioni dove alternative alle procedure regolatorie con animali siano state usate. Nella attuale ricerca regolatoria, le procedure con animali sono condotte in conformità alle internazionalmente accettate linee guida prodotte dalla Commissione Europea, OECD, ICH e VICH, per esempio. Queste linee guida formalmente forniscono libertà per modificarle e anche per non fare un test regolatorio con animale. Comunque, una qualunque di tali modifiche deve essere giustificata in dettaglio e può portare ritardo nella valutazione del caso. Conseguentemente, le parti che sottopongono un caso per la licenza di una sostanza raramente usano questa opzione.
- In questo stesso contesto, patrocinare la rimozione delle linee guida per i test una volta accettato che le alternative senza animali sono disponibili e il rigetto (omissione dal caso formale) e patrocinare la imposizione di una multa sui risultati dei test originati da procedure con animali per le quali è disponibile un metodo alternativo accettato internazionalmente. Nonostante la disponibilità di metodi accettati di test 3R, le procedure convenzionali con animali sono ancora praticate, e le autorità di valutazione ne accettano ancora i risultati. Questo dovrebbe essere visto come una violazione dell'Articolo 13.1 della Direttiva UE 2010/63/EU, e quindi si raccomanda che questo argomento venga discusso quando la Direttiva sarà revisionata.

- Strive for better international harmonisation of test guidelines. In this context, make use of overviews by bodies involved in the validation, implementation and regulatory acceptance of 3R alternatives, such as that drawn up for chemicals by the RIVM, and involve the Dutch representatives to these bodies in the process, e.g. OECD, the International Conference on Harmonization (ICH), the Veterinary International Conference on Harmonization (VICH), the WHO and the World Organisation for Animal Health (OIE). Endeavour to ensure also that new test guidelines cannot be introduced until an expert group has checked them in terms of the potential innovation without laboratory animals.
- Proactively contribute, through the Interdepartmental Management Group, to the programming of conferences where innovation without laboratory animals is the theme or one of the themes (e.g. The World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences), in order to raise the profile of the topic of innovation without laboratory animals internationally and keep it in the public eye.
- Endeavour to ensure that the new European Animal Welfare Platform and the future European Animal Welfare reference centres address the issue of "laboratory animals" and that a working group on innovations without laboratory animals is set up.

- Impegnarsi per una migliore armonizzazione delle linee guida dei test. In questo contesto, fare uso di supervisioni di organi coinvolti nella validazione, compimento e accettazione regolatoria delle alternative 3R, quali quelle ricavate per le sostanze chimiche da RIVM, e coinvolgere nel processo i rappresentanti Olandesi in questi organismi, ad esempio OECD, la conferenza Internazionale di Armonizzazione (VICH), il WHO e la Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (OIE). Sforzarsi di assicurarsi anche che il nuovo testo delle linee guida non possa essere introdotto fino a che un gruppo di esperti non lo abbia verificato in termini di potenziali innovazioni senza animali da laboratorio.
- Contribuire attivamente, attraverso il Gruppo Gestionale Interdipartimentale, a programmare una conferenza dove innovazioni senza animali da laboratorio sia il tema o uno dei temi (es. Il congresso Mondiale sulle Alternative e l'Uso degli Animali nelle Scienze della Vita), per alzare il profilo dell'argomento topico dell'innovazione senza animali da laboratorio internazionalmente e tenerlo all'attenzione del pubblico.
- Sforzarsi di assicurare che la nuova Piattaforma Europea di Benessere Animale e i futuri centri di riferimento Europei per il Benessere Animale si dedichino all'argomento degli "animali da laboratorio" e che sia definito un gruppo di lavoro sulle innovazioni senza animali da laboratorio.

5. Appendices

Appendix 1: *The Multi-Level Perspective (MLP)*

Transitions

Transitions are major, radical changes. They are far-reaching change processes in which both existing structures and practices and existing thought processes are gradually replaced by new ones. Social transitions can be defined as a permanent switch by a specific social system to a different culture, structure and practices. Van der Hoeven (2010) maintains that social transitions are the result of connected change processes in all parts of society, e.g. the economy, legislation and regulations and technology. Geels (2014) believes that transitions are the answer to persistent social problems, which can only be tackled by transforming the social system.

Change in itself is nothing unusual – society is constantly evolving, looking for innovations, new technological developments and new solutions to existing problems. What makes transitions different is the fact that they involve structural social changes at all levels of society, and often focus on greater sustainability.

5 Appendici

Appendice 1: *La prospettiva Multi-Level (MLP)*

Transizioni

Le transizioni sono cambiamenti radicali importanti. Essi sono processi di cambiamento di vasta portata in cui sia le strutture che le pratiche e i processi di pensiero esistenti vengono gradualmente sostituiti da nuovi. Le transizioni sociali possono essere definite come un passaggio permanente da un sistema sociale specifico a una cultura, struttura e pratiche differenti. Van der Hoeven (2010) sostiene che le transizioni sociali sono il risultato di processi di cambiamento connessi in tutte le parti della società, ad esempio, l'economia, la legislazione e regolamenti e la tecnologia. Geels (2014) ritiene che le transizioni sono la risposta ai problemi sociali persistenti, che possono essere affrontati soltanto attraverso una trasformazione del sistema sociale.

Il cambiamento di per sé non è nulla di insolito - la società è in continua evoluzione, alla ricerca di innovazioni, nuovi sviluppi tecnologici e nuove soluzioni ai problemi esistenti. Ciò che rende le transizioni diverse è il fatto che esse implicano cambiamenti sociali strutturali a tutti i livelli della società, e spesso si concentrano su una maggiore sostenibilità.

Transition science is the perfect tool for analysing so-called wicked problems. Wicked problems are complex in nature: there is no simple solution to them, they do not have an obvious cause and it is unclear who is responsible for them. They involve a large number of players, all of whom have their own interests and perspectives for action.
Wicked problems, such as the use of laboratory animals in research, are often deeply embedded in social structures and, consequently, are not easy to solve. If they are to be solved, the closely linked underlying structures must be changed. Geels (2014) maintains that wicked problems require transitions to new systems.

Multi-Level Perspective (MLP)

Transitions are often described and analysed with the help of the Multi-level Perspective (MLP). This conceptual model regards society, or the environment of the transition project, as a dynamic system comprising three levels: landscape, regime and niches.

Mapping the environment of the transition project may be relevant. This is because experience tells us that people often immerse themselves in their own innovation projects without taking the environment, the context, into account. And this context can be crucial to the success of the change process. The MLP maintains that all levels of this context – the landscape, the regime and the niches – are interrelated and affect each other (Geels, 2002).

Landscape

The landscape is the macro-level, which forms the broad context for the regime and the niches. It includes major social changes in the field of politics, culture and world views (e.g. globalisation and individualisation) or natural characteristics, which are difficult to influence and generally slow to change. The landscape can therefore be regarded as the slowly evolving undercurrent of society. It incorporates the entrenched views on what is "normal" and "the way things are".

Regime

The regime is the meso-level, the structural layer that forms the context of common practices, rules and interests. It includes economic and political interests, routines, rules, knowledge and existing infrastructures. According to Geels (2014), existing regimes are bound by "path dependence". In other words, certain thought processes can make people "blind" to alternatives, and standard practices, values and views can thwart change.

Niches

The niches can be seen as the micro-level. They are protected from existing, dominant regimes, and therefore

La transizione nella scienza è lo strumento perfetto per l'analisi dei cosiddetti "*wicked problems*", problemi viziosi. I problemi *Wicked* sono di natura complessa: non c'è per essi una soluzione semplice, non hanno una causa evidente e non è chiaro chi ne sia responsabile. Essi comportano un gran numero di attori, tutti con dei propri interessi e prospettive per l'azione. I problemi *Wicked*, come l'uso di animali da laboratorio nella ricerca, sono spesso profondamente incorporati nelle strutture sociali e, di conseguenza, non sono facili da risolvere. Se si deve risolverli, si devono cambiare le strutture strettamente legate alla base. Geels (2014) sostiene che i problemi *Wicked* richiedono transizione verso nuovi sistemi.

La Prospettive Multi-Livello (MLP)

Le transizioni sono spesso descritte e analizzate con l'aiuto della prospettiva multilivello (MLP). Questo modello concettuale riguarda la società, o l'ambiente del progetto di transizione, come un sistema dinamico che comprende tre livelli: panorama, regime e nicchie.

Mappare l'ambiente del progetto di transizione può essere rilevante. Questo perché l'esperienza ci dice che le persone spesso si immergono nei propri progetti di innovazione senza prendere in considerazione l'ambiente, il contesto. E questo contesto può essere cruciale per il successo del processo di cambiamento. La MLP sostiene che tutti i livelli di questo contesto - il panorama, il regime e le nicchie - sono correlati e si influenzano a vicenda (Geels, 2002).

Panorama

Il panorama è il livello macro, che costituisce il contesto più ampio per il regime e le nicchie. Esso comprende i principali cambiamenti sociali nel campo della politica, della cultura e delle visioni del mondo (ad esempio, la globalizzazione e l'individualizzazione) o caratteristiche naturali, che sono difficili da influenzare e generalmente lente a cambiare. Il panorama può dunque essere considerato come la corrente sotterranea in lenta evoluzione della società. Esso incorpora i punti di vista trincerati su ciò che è "normale" e "il modo in cui le cose sono".

Regime

Il regime è il meso-livello, lo strato strutturale che forma il contesto delle pratiche, le regole e gli interessi. Esso comprende interessi economici e politici, le routine, le regole, le conoscenze e le infrastrutture esistenti. Secondo Geels (2014), i regimi esistenti sono legati da "path dependence" («dipendenza dal percorso»). In altre parole, alcuni processi di pensiero possono rendere le persone "cieche" alle alternative, e le pratiche, i valori e i punti di vista standard possono contrastare il cambiamento.

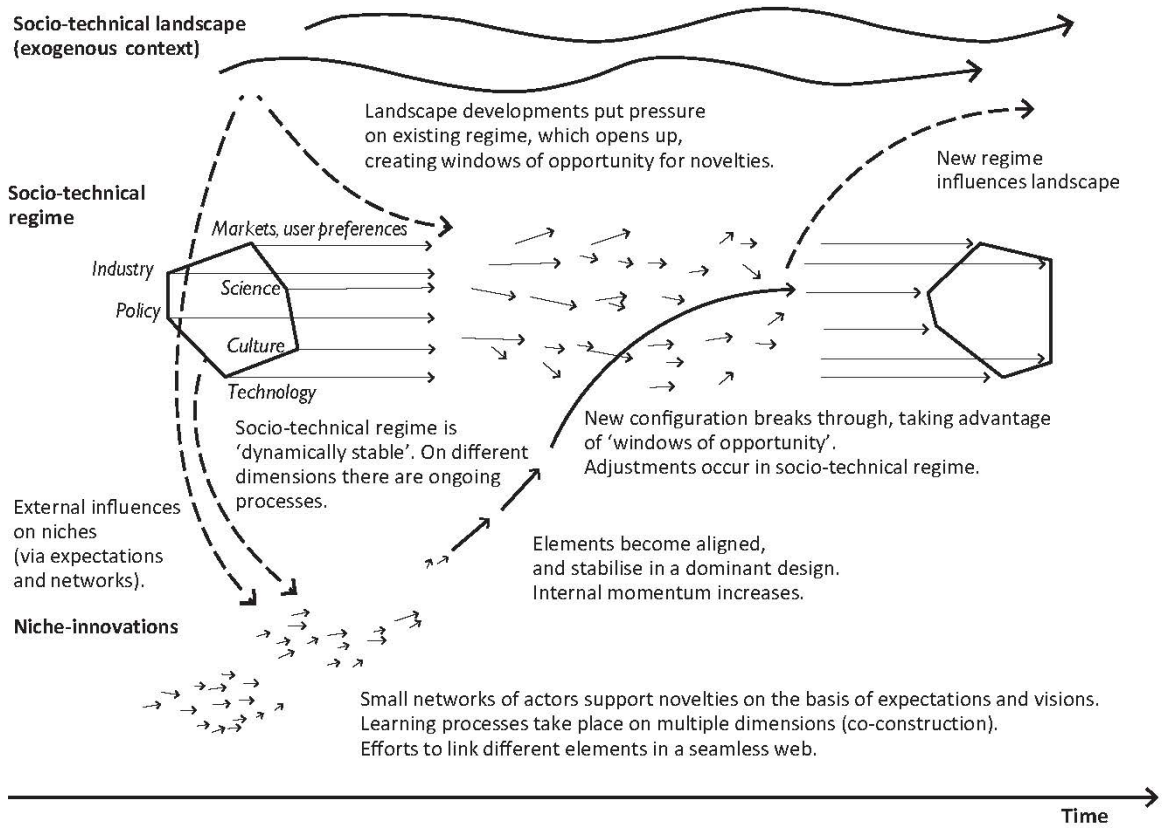
Nicchie

Le nicchie possono essere viste come il micro-livello. Esse sono protette da regimi dominanti esistenti, e offrono quindi

offer far greater scope for innovative developments. Within the niches, it is possible to depart from existing ideas, practices and customs, e.g. through new technologies. The MLP is used to analyse transitions in terms of the interaction in developments between these levels. Between niche innovations and existing regimes in particular, a multidimensional struggle may ensue, in the context of a larger landscape trend. As can be seen from the model (see Figure 1), transitions occur as a result of developments in different "levels", which affect each other:	di gran lunga maggiori possibilità di sviluppi innovativi. All'interno delle nicchie, è possibile derogare dalle idee, pratiche e costumi esistenti, per esempio attraverso le nuove tecnologie. La MLP viene utilizzata per analizzare le transizioni nei termini dell'interazione negli sviluppi tra questi livelli. Tra le innovazioni di nicchia e i regimi esistenti, in particolare, può derivarne una lotta multidimensionale, nel contesto di una tendenza verso un panorama più grande. Come si può vedere dal modello (vedi Figura 1), transizioni si verificano a seguito di sviluppi in "livelli" differenti, che si influenzano a vicenda:

Figure 1: Dynamic multi-level perspective on transitions. (According to Geels, 2005)

Figure 1: Dynamic multi-level perspective on transitions. (According to Geels, 2005)



So, transition processes are multi-causal and multi-level. In other words, they impact on niches, regimes and the landscape. Moreover, transitions are executed by many people (multi-actor) and go through a number of different stages (multi-phase). What is clear, however, from the figure, is that every innovation is initiated and takes shape within the niches. In the early phase, all manners of precarious processes are under way here around one or more new technologies. Developments in the niches are an essential part of the transition process, but are not sufficient to trigger a transition. The dynamics at landscape and regime level are also crucial in this context. At regime level, there must be a window of opportunity for the developments from the niches.	Così, processi di transizione sono multi-causali e multi-livello. In altre parole, hanno un impatto sulle nicchie, i regimi e il panorama. Inoltre, le transizioni vengono eseguite da molte persone (multi-attore) e passano attraverso diverse fasi (multi-fase). È chiaro, tuttavia, dalla figura, che ogni innovazione è avviata e prende forma all'interno delle nicchie. Nella fase iniziale, tutte i modi dei processi precari si stanno muovendo intorno ad una o più nuove tecnologie. Sviluppi nelle nicchie sono una parte essenziale del processo di transizione, ma non sono sufficienti per innescare una transizione. Anche la dinamica a livello del panorama e del regime è cruciale in questo contesto. A livello di regime, ci deve essere una finestra di opportunità per gli sviluppi delle nicchie.

This window of opportunity may arise as a result of developments at landscape level or developments within the regime itself, for example. Changes and innovations can succeed if: • there is sufficient pressure from the landscape on the regime; • the regime can no longer solve existing problems and is therefore open, or more open, to change; • sufficient innovations have been developed in niches and they are sufficiently robust. In other words, innovations can only break out of the niches if they connect with ongoing dynamics at regime and landscape level. The overall transition process can therefore be regarded as the simultaneous occurrence and linking of multiple processes at different levels.	Questa finestra di opportunità potrebbe sorgere a seguito di sviluppi a livello di panorama o di viluppi all'interno del regime stesso, per esempio. I cambiamenti e le innovazioni possono avere successo se: • non vi è sufficiente pressione dal panorama sul regime; • il regime non può più risolvere i problemi esistenti e pertanto è aperto, o più aperto, al cambiamento; • nelle nicchie sono state sviluppate innovazioni sufficienti ed esse sono sufficientemente robuste. In altre parole, le innovazioni possono scoppiare fuori dalle nicchie solo se si collegano con le dinamiche in corso a livello di regime e di panorama. Il processo di transizione generale può quindi essere considerato come il verificarsi simultaneo e il collegamento di più processi a diversi livelli.
### *Why was MLP chosen as the tool in the workshops?* MLP was selected as the approach to be adopted for this request for opinion because it is ideally suited to analysing and understanding technological transitions in a social context, and it offers insights into how this transition can be managed. The MLP offers a vocabulary for interpreting transition issues. This allows a neutral language to be applied to a politically sensitive issue, which enabled those attending the workshops to "understand" what others were saying. Moreover, the MLP is a conceptual model that combines different developments and perspectives. It addresses not only technological factors but also political, economic and sociocultural factors. With a wicked problem such as the use of laboratory animals in research, it is crucial that these different perspectives on the problem can be taken into account, and the MLP provides the necessary scope for this.	### *Perché la MLP è stata scelta come strumento nei workshop?* La MLP è stata selezionata come l'approccio da adottare per questa richiesta di opinione, perché è ideale per analizzare e comprendere le transizioni tecnologiche in un contesto sociale, e offre intuizioni su come può essere gestita questa transizione. L'MLP offre un vocabolario per interpretare i problemi di transizione. Questo permette di applicare una lingua neutrale ad un tema politicamente sensibile, che ha permesso ai partecipanti ai laboratori di "capire" quello che gli altri dicevano. Inoltre, la MLP è un modello concettuale che combina diversi sviluppi e prospettive. Si indirizza non solo ai fattori tecnologici, ma anche ai fattori politici, economici e socio-culturali. Con un problema Wicked come l'uso di animali da laboratorio nella ricerca, è fondamentale che possano essere prese in considerazione queste diverse prospettive sul problema, e MLP fornisce la possibilità, necessaria a questo.

Sources - Fonti

- Frank Geels. *Technological transitions as evolutionary reconfiguration processes: a multi-level perspective and a case-study.* 2002.
- Frank Geels. *Technological transitions and system innovations: a co-evolutionary and socio-technical analysis.* 2005.
- Frank Geels & Rob Raven. *Non-linearity and Expectations in Niche- Development Trajectories: Ups and Downs in Dutch Biogas Development.* 2006.
- Frank Geels. *Transitions thinking and the multi-level perspective: Deepening, broadening and scaling up.* 2014.
- Suzanne van den Bosch & Jan Rotmans. *Deepening, Broadening and Scaling up. A Framework for Steering Transition Experiments.* 2008.
- Diederik van der Hoeven. *Verbreden, verdiepen, opschalen. KSI tussen wetenschap en transitiepraktijk (Deepening, Broadening and Scaling up. Knowledge network system innovations and transitions between science and transition practice).* 2010.

Appendix 2: The context of the desired transition, seen from the Multi-level Perspective (MLP)

Factors and movements within each of the levels (landscape, regime and niches) that impact on the use of laboratory animals in research are specified below using the MLP. As stated in the introduction, these factors and movements, in turn, form points of departure for activities that are designed to accelerate the transition to non-animal research methods.

Landscape

At landscape level, it is primarily political and social factors and movements that impact on the use of laboratory animals in research:

- Society's requirement for ***knowledge and development for health and safety*** of humans (and pets and livestock) is a key driver in the field of animal procedures. The growing demand for research into lifestyle-related conditions, ageing and related conditions, gender- specific conditions and new foods, for example, may result in an increase in the use of laboratory animals in research.
- Moreover, the demand for animal experiments is perpetuated by society's ***perception of risk,*** which is generally at odds with the actual risk, and the public's very limited inclination to accept negative effects and side effects (risks) of substances, medicines and vaccines. Departure from conventional research methods is also regarded as a risk.
- The need for safety-related research involving animal experiments has increased because previously fatal conditions are increasingly becoming chronic in nature. Consequently, greater attention must be paid to side effects and to side effects in ***specific target groups.*** For example, more and more new and existing treatments are becoming available for children. In many cases, the safety of these methods of treatment for children has yet to be determined.
- ***People increasingly want the freedom to make their own decisions*** and are demanding more of experts in terms of transparency, freedom of choice and social responsibility, for example. Patients are taking it upon themselves to obtain certain methods of treatment and are actively using social media in this context[31] (the facebook patient), as well as the opportunities offered by crowdfunding. The Internet, social media and fellow sufferers are increasingly becoming sources of knowledge, alongside the experts. If citizens and patients demand additional development and research in the field of

Appendice 2: Il contesto della transizione desiderata, visto dalla Prospettiva Multi-livello (MLP)

Fattori e movimenti entro ognuno dei livelli (panorama, regime e nicchie) che impattano sull'uso di animali da laboratorio nella ricerca sono specificati sotto usando la Prospettiva Multi-livello. Come affermato nell'introduzione, questi fattori e movimenti, in cambiamento, formano punti di partenza per attività che sono designate ad accelerare la transizione a metodi di ricerca senza animali.

Panorama

A livello di panorama, sono primariamante fattori e movimenti politici e sociali che impattano sull'uso degli animali da laboratorio nella ricerca:

- La richiesta della società di ***conoscenza e sviluppo per la salute e la sicurezza*** umana (e degli animali domestici e del bestiame) è una chiave guida nel campo delle procedure animali. La crescente domanda di ricerca sulle condizioni legate allo stile di vita, all'invecchiamento e alle condizioni correlate, condizioni specifiche di genere e nuovi cibi, per esempio, possono tradursi in un incremento nell'uso di animali da laboratorio nella ricerca.
- Inoltre, la domanda di esperimenti sugli animali è perpetuata dalla ***percezione del rischio*** della società, che è generalmente in contrasto con il rischio reale, e l'inclinazione molto limitata del pubblico ad accettare gli effetti negativi e gli effetti (rischi) collaterali di sostanze, medicine e vaccini. Anche partire da metodi di ricerca convenzionali è ritenuto un rischio.
- Il bisogno di una ricerca concernente la sicurezza degli esperimenti su animali è cresciuta perché condizioni precedentemente mortali stanno diventando sempre più croniche in natura. Conseguentemente, più grande attenzione deve essere data agli effetti collaterali (in generale) e agli effetti collaterali in ***specifici gruppi bersaglio.*** Per esempio, stanno diventando disponibili per bambini sempre più trattamenti nuovi ed esistenti. In molti casi, la sicurezza di questi metodi di trattamento per bambini deve ancora essere determinata.
- ***La gente vuole sempre più la libertà di prendere le proprie decisioni*** e chiede di più agli esperti in termini di trasparenza, libertà di scelta e responsabilità sociale, per esempio. I pazienti lo stanno facendo da sé per ottenere certi metodi di trattamento e stanno attivamente usando i mezzi di comunicazione sociale in questo contesto[31] (il paziente facebook), come anche le opportunità offerte dal finanziamento di massa (*crowfounding*). Internet, social media e compagni di sventura stanno sempre più diventando fonti di conoscenza, di fianco agli esperti. Se

medicines and treatments, these trends may result in the increased use of laboratory animals in research. At the same time, if citizens and patients were to call for better predictive testing and lend weight to this call by expressly requiring innovation without laboratory animals, a decrease in the use of animals in research might be the result. Especially if they help make this a reality themselves, by making bodily materials available and participating in research as a research subject, for example.

- There is strong public demand for ***new or better affordable medicines to be made available quickly.*** This is something that is expressly advocated for by patient association[32] and health funds[33], in a political context in particular. This may be a key driver for the use of laboratory animals in research, but it will certainly also drive innovation without laboratory animals, which focuses on faster, cheaper and more reliable models, and a review of the regulations surrounding the development and licensing of medicine.
- The way society thinks about ***health*** is changing: the focus is shifting from the treatment of diseases to the management of health-related conditions. People think less in terms of diseases and more about learning to live with the limitations and the finite nature of life, focusing on quality of life rather than on a cure. This may mean that certain research involving animals will become less necessary, or that less funding is available for it. The associated shift towards a healthier lifestyle and the desire to avoid certain lifestyle-related conditions may result in a reduction in the need for animal procedures for medicine and treatments, but may, at the same time, give rise to additional animal procedures, for testing foods that make health claims (lowering cholesterol, etc.), additives and food preparations, for example.
- In the Western world, we are witnessing a marked change in ***people's moral attitudes to animals and the environment.*** As a result, the use of laboratory animals in research has become a moral issue and, for some, it is morally unacceptable. This results in an increased focus on animal welfare, the replacement of animal procedures, the refinement of animal procedures and a desire for innovations and practices without laboratory animals.
- There is a debate under way within the scientific community and within society concerning the ***value of animal procedures*** for the resolution of human health and other issues, the quality of the animal procedures performed and their publication. In addition, society is increasingly demanding that information be justified

cittadini e pazienti domandano sviluppo e ricerca aggiuntivi nel campo di medicine e trattamenti, queste tendenze possono tradursi in un aumentato uso degli animali da laboratorio nella ricerca. Allo stesso tempo, se cittadini e pazienti chiedessero test meglio predittivi e dessero peso a questa richiesta chiedendo espressamente innovazione senza animali da laboratorio, un decremento nell'uso degli animali nella ricerca potrebbe essere il risultato. Specialmente se essi stessi aiutassero a rendere ciò una realtà, per esempio rendendo disponibili materiali corporei e partecipando nella ricerca come soggetti di ricerca.

- C'è una forte domanda pubblica di ***medicine nuove o più accessibili prodotte da essere messe a disposizione in fretta***. Questo è qualcosa che è richiesto espressamente dall'associazione dei pazienti[32] e dai fondi salute[33], in particolare in un contesto politico. Questo può essere una chiave guida per l'uso degli animali da laboratorio nella ricerca, ma ciò certamente anche guiderà l'innovazione senza animali da laboratorio, la quale si focalizza su modelli più veloci, più economici e più affidabili, e una revisione delle leggi che riguardano lo sviluppo e la licenza di medicine.
- Il modo in cui la società pensa riguardo alla ***salute*** sta cambiando: la focalizzazione sta passando dal trattamento di malattie alla gestione delle condizioni legate alla salute. Le persone pensano meno in termini di malattie e più in termini di imparare a vivere con le limitazioni e la natura a finire della vita, focalizzandosi sulla qualità della vita piuttosto che su una cura. Questo può significare che certa ricerca implicante gli animali sarà meno necessaria, o che meno finanziamenti siano disponibili per essa. Il passaggio associato verso un più salutare stile di vita e il desiderio di evitare certe condizioni legate allo stile di vita può tradursi in una riduzione della necessità di procedure animali per medicine e trattamenti, ma può, allo stesso tempo, creare un aumento di procedure animali aggiuntive, per esempio per testare cibi che sostengono la salute (abbassare il colesterolo, ecc.), additivi e preparazioni di cibo.
- Nel mondo occidentale, stiamo assistendo ad un marcato cambiamento negli ***atteggiamenti morali delle persone verso gli animali e l'ambiente.*** Come risultato, l'uso di animali da laboratorio nella ricerca è diventato una questione morale e, per alcuni, esso è moralmente inaccettabile. Questo risulta in un'aumentata focalizzazione sul benessere animale, la sostituzione delle procedure animali, il raffinamento delle procedure animali e un desiderio di innovazioni e pratiche senza animali da laboratorio.
- C'è un dibattito all'interno della comunità scientifica e nella società riguardante il ***valore delle procedure animali*** per la risoluzione della salute umana ed altre questioni, la qualità delle procedure animali eseguite e

(evidence-based). The growing focus on these aspects may lead to greater transparency, better (animal-based) research and less suffering. If it is deemed necessary to verify previous results with new animal procedures, it may, however, also lead to the increased use of animal procedures.

- Societal organisations, such as the Dutch Society for the Replacement of Animal Testing[34], use *social media and crowdfunding* to promote innovation without laboratory animals. In many cases, this pressure from society results in a political focus and pressure on innovation without laboratory animals and in additional funding being made available.
- *Health funds* are also increasingly realising that they play a part in the use of laboratory animals in research and that they must take social responsibility for this. From the perspective of the reliability and predictive value of research results for human patients, these funds are a key partner in efforts to encourage innovation without laboratory animals.
- The phenomenon of *globalisation* affects the economy, science and society as a whole. New economies are emerging, products and knowledge are being disseminated worldwide and, as a result, we are having to contend with different cultures (and different moral attitudes to the use of animals) and different, generally international legislation and regulations governing the development and licensing of medicine and substances. Given the discrepancies between the regulations in different parts of the world (e.g. between Europe, the US and Japan), animal procedures that, in many cases, are regarded by experts as "unnecessary" or as "duplication" are being performed in order to launch such products on the market. There is ever increasing recognition of the need to harmonise the wide range of regulations (test guidelines) that apply internationally. This may result in a reduction in the use of laboratory animals in research at global level. The importance of data sharing is supported by the open data policy of the Dutch and other governments. Making data available and sharing it with others may reduce and refine the use of laboratory animals in research and may lead to a level playing field for the Member States.

These trends cannot be directly influenced, or at least only to a very limited extent, through individual policy interventions. They just happen.

la loro pubblicazione. Inoltre, la società domanda sempre di più che l'informazione sia giustificata (basata sull'evidenza). La crescente focalizzazione su questi aspetti può portare a maggiore trasparenza, migliore ricerca (basata su animali) e meno sofferenza. D'altra parte, se si ritiene necessario verificare i risultati precedenti con nuove procedure sugli animali, ciò può portare anche ad un maggiore utilizzo delle procedure sugli animali.

- Organizzazioni sociali, quali la Società Olandese per la Sostituzione della Sperimentazione Animale, usano *social media e crowdfunding* per promuovere l'innovazione senza animali da laboratorio. In molti casi, questa pressione dalla società risulta in una focalizzazione politica e pressione sull'innovazione senza animali da laboratorio e nel rendere disponibile un finanziamento aggiuntivo.
- *I fondi-salute* si stanno anche sempre più rendendo conto che essi svolgono un ruolo nell'uso di animali da laboratorio nella ricerca e che devono assumersi la responsabilità sociale per questo. Dalla prospettiva del valore di affidabilità e predittività dei risultati della ricerca per i pazienti umani, questi fondi sono un partner chiave negli sforzi per incoraggiare l'innovazione senza animali da laboratorio.
- Il fenomeno della *globalizzazione* influisce su economia, scienza e società nel suo complesso. Nuove economie stanno emergendo, i prodotti e le conoscenze si stanno diffondendo in tutto il mondo e, come risultato, dobbiamo confrontarci con culture differenti (e diverse attitudini morali verso l'uso di animali) e differenti legislazione generale internazionale e regolamenti che regolano lo sviluppo e la licenza di medicine e sostanze. Date le discrepanze tra i regolamenti in diverse parti del mondo (es. Tra Europa, Stati Uniti e Giappone), le procedure animali che, in molti casi, sono guardate dagli esperti come "non necessarie" o come "duplicazione" vengono eseguite per lanciare prodotti simili sul mercato. C'è anche sempre maggiore riconoscimento del bisogno di armonizzare l'ampia gamma di regolamenti (linee guida dei test) che si applicano internazionalmente. Questo può risultare in una riduzione nell'uso di animali da laboratorio nella ricerca a livello globale. L'importanza della condivisione dei dati è supportata dalla politica di dati aperti degli olandesi e di altri governi. Rendere disponibili i dati e condividerli con altri può ridurre e raffinare l'uso di animali da laboratorio nella ricerca e può portare ad un livello paritetico di azione per gli Stati membri.

Queste tendenze non possono essere influenzate direttamente, o almeno solo in misura molto limitata, attraverso singoli interventi di politica. Esse avvengono da sole.

Regime

At regime level, the use of animals in research is primarily influencedby factors and movements within science and legislation and regulations. These are separate regimes that are closely interlinked. Following a number of general factors and movements at regime level, these regimes are discussed individually below.

- Animal procedures have led to successes in the field of diseases and the health and safety of humans, animals and the environment, but may go hand in hand with animal suffering. In research practice, the animal model has become the "golden standard". This paradigm is perpetuated because the current scientific quality assessment system is, to a large extent, based on bibliometric criteria and because journals impose requirements on authors– e.g. the validation of data obtained through the application of an innovation without laboratory animals using animal data. In addition, in the case of a large number of animal tests, there is as yet no non-animal alternative.
- The basic principle adopted when conducting animal experiments in the Netherlands is *"happy animals make good science".* People recognise the importance of animal welfare for the quality and reliability of the research results obtained from animal experiments. This leads to a refinement of animal procedures.
- New (alternative) research methods must be *validated in accordance with legislation and regulations.* In other words, the robustness, relevance and reliability of each new method must be demonstrated. In practice, this means demonstrating that the new method or approach delivers the same or better results as the conventional animal model.
- Over the last 20 years, it has become clear that this gives rise to extremely time-consuming and expensive projects, in which multiple research institutions, both in the Netherlands and abroad, are expected to participate. But innovative approaches and research models that are based directly on mechanistic data or human patient material, for example, often provide different results that are usually more relevant to the human situation than the animal procedure. Clearly, it is difficult or even impossible to compare these with data from animal procedures. Moreover, it is generally extremely expensive to develop non-animal models and validate them in the usual way. Thus, as it stands, the validation process is hampering the development and implementation of innovations without laboratory animals, in the field of regulatory research in particular.
- Internationally, the Netherlands is a *key player* in the field of innovation, life science research and ICT. In

Regime

A livello di regime [di sistema], l'uso di animali nella ricerca è prima di tutto influenzato da fattori e movimenti all'interno della scienza e da legislazione e regolamenti. Si tratta di regimi separati che sono strettamente interconnessi. Seguendo un numero di fattori e movimenti generali a livello di regime, questi regimi sono discussi singolarmente sotto.

- Le procedure animali hanno condotto a successi nel campo delle malattie e della salute e della sicurezza delle persone, ma possono andare di pari passo con la sofferenza animale. Nella pratica della ricerca, il modello animale è diventato il "golden standard", "modello d'oro". Questo paradigma si perpetua perché l'attuale sistema di valutazione della qualità scientifica è, in larga misura, basato su criteri bibliometrici e perché le riviste impongono requisiti agli autori – ad es. la validazione dei dati ottenuti attraverso l'applicazione di un'innovazione senza animali da laboratorio usando dati animali. Inoltre, nel caso di un elevato numero di test animali, non c'è ancora nessuna alternativa non animale.
- Il principio base adottato quando si conducono esperimenti sugli animali in Olanda è "animali felici rendono buona la scienza". Le persone riconoscono l'importanza del benessere animale per la qualità ed affidabilità dei risultati di ricerca ottenuti dagli esperimenti sugli animali. Questo conduce ad un raffinamento delle procedure animali.
- Nuovi metodi di ricerca (alternativa) devono essere validati in accordo con legislazione e regolamenti. In altre parole, deve essere dimostrata la robustezza, rilevanza e affidabilità di ogni nuovo metodo. In pratica, questo significa dimostrare che il nuovo metodo o approccio consegna risultati uguali o migliori rispetto al modello animale convenzionale.
- Negli ultimi 20 anni, è diventato chiaro che questo fa nascere progetti estremamente perditempo e costosi, ai quali ci si aspetta partecipino molteplici istituzioni di ricerca, sia in Olanda sia all'estero. Ma approcci innovativi e modelli di ricerca che sono basati direttamente su dati meccanicisti o su materiale di paziente umano, per esempio, spesso forniscono risultati differenti che sono di solito più rilevanti della procedura animale per la situazione umana. Chiaramente, è difficile o anche impossibile comparare questi con dati dalle procedure animali. Inoltre, è generalmente estremamente costoso sviluppare modelli non animali e validarli nel modo abituale. Così, nella sua forma attuale, il processo di validazione sta ostacolando lo sviluppo e l'attuazione di innovazioni senza animali da laboratorio, in particolare nel campo della ricerca regolatoria.
- Internazionalmente, l'Olanda è un *attore chiave* nel campo dell'innovazione, della ricerca sulle scienze della

addition, the principle of the 3Rs has, for a long time now, formed the basis of the legislative and regulatory structure within which research involving animal experiments is conducted.

- In the context of the framework programmes and Horizon 2020, Europe (the European Commission) has set up programmes such as the Innovative Medicine Initiative (IMI)[35], in which a large number of projects involving international consortia are carried out on innovations without laboratory animals. International, multidisciplinary projects of this nature can make a significant contribution to reduction of the use of laboratory animals in research.

The scientific regime:

- The ***scientific reward system*** is based on scientific publications in leading scientific journals and citation scores. The pressure on scientists to publish quickly, frequently and in the best journals is therefore high. These journals impose requirements, such as demonstrating the comparability of results obtained from alternative models with the conventional animal procedures. Journals that focus specifically on alternative research models (3R methods) are less highly regarded and are therefore less attractive. The emergence of open access journals and the growing opportunities for publishing unexpected and negative research results may result in a reduction and refinement of the use of laboratory animals in research.
- In the field of scientific research, scientific freedom is regarded as a "basic right": fundamental scientific research is ***curiosity-driven.*** Innovations without laboratory animals that have explicitly demonstrated that they are in the interests of research results and that have been embraced and initiated by top scientific researchers may have the potential to reduce and refine the use of laboratory animals in research. Equally, since they allow research to be carried out in a different way, innovative methods may give rise to new research questions and, as a result, increase the use of animals in absolute terms (relatively speaking, however, fewer animals may be used since more scientific questions will be investigated using animal-based research).

The legislative and regulatory regime:

- The ***principle of the 3Rs forms the starting point*** for national and European legislation and regulations with regard to the use of animals in research. In the Netherlands, this comprises a licensing system for animal procedures, of which an ethical assessment by the Central

vita e dell'ICT [Tecnologie dell'Informazione e delle Comunicazioni]. Inoltre, il principio delle 3 R ha, per lungo tempo, formato le basi della struttura legislativa e regolatoria entro la quale viene condotta la ricerca che utilizza esperimenti sugli animali.

- Nel contesto dei programmi quadro e Horizon 2020, l'Europa (la Commissione Europea) ha stabilito programmi quali l'Iniziativa Medicina Innovativa (IMI)35, nella quale un largo numero di progetti che coinvolgono consorzi internazionali vengono compiuti su innovazioni senza animali da laboratorio. Progetti internazionali, multidisciplinari di questa natura possono dare un contributo significativo alla riduzione dell'uso di animali da laboratorio nella ricerca.

Il regime scientifico:

- Il *sistema di ricompensa scientifica* si basa sulle pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste scientifiche e il numero di citazioni. La pressione sugli scienziati a pubblicare velocemente, frequentemente e nelle migliori riviste è quindi alta. Queste riviste impongono certi requisiti, quali il dimostrare la comparabilità dei risultati ottenuti dai modelli alternativi rispetto alle procedure animali convenzionali. Riviste che si focalizzano specificamente sui modelli di ricerca alternativa (metodi 3R) sono meno apprezzate e quindi meno attraenti. L'emergere di riviste ad accesso aperto e le crescenti opportunità di pubblicare risultati di ricerca inaspettati e negativi può tradursi in una riduzione e perfezionamento dell'uso di animali.

- Nel campo della ricerca scientifica, la libertà della ricerca è vista come un "diritto di base": la ricerca scientifica di base è *guidata dalla curiosità*. Innovazioni senza animali da laboratorio che hanno esplicitamente dimostrato di essere negli interessi dei risultati di ricerca e che sono stati abbracciati e iniziati dai più alti ricercatori scientifici possono avere il potenziale di ridurre e raffinare l'uso di animali da laboratorio nella ricerca. Ugualmente, poiché essi permettono alla ricerca di essere eseguita in modo differente, I metodi innovativi possono dare nascita a nuove questioni di ricerca e, come risultato, aumentano l'uso di animali in termini assoluti (relativamente parlando, comunque, sempre meno animali possono essere usati poiché questioni più scientifiche saranno investigate usando la ricerca basata su animali).

Il sistema legislativo e regolatorio:

- Il *principio delle 3R forma il punto di partenza* per la legislazione e i regolamenti nazionali ed europei riguardo all'uso di animali nella ricerca. In Olanda, questo comprende un sistema di licenze per le procedure

Authority for Scientific Procedures on Animals (CCD, Competent Authority) forms part. Due to political pressure, the policy on animal procedures in the Netherlands is primarily focused on a reduction in the use of animals in absolute terms.

- The partially ***decentralised*** system for assessing medicines and substances within a complex international arena makes harmonisation difficult and can result in the duplication of animal procedures. In addition, legislation and regulations (test guidelines) sometimes appear to encourage the use of animal procedures. At the very least, it is not always clear which animal procedures are strictly necessary. Obtaining acceptance for alternative methods and having them implemented in test guidelines seems to be a difficult process.
- Pharmaceutical companies and other ***multinationals*** have the power and freedom to decide for themselves whether or not they want to get involved in innovations without laboratory animals. On the one hand, to do so would be good for their image in terms of corporate social responsibility. On the other hand, some companies do not want to associate themselves in any way with the use of laboratory animals that their products entail, or with the replacement, reduction or refinement thereof. In absolute terms, the use of laboratory animals could be reduced if this is in the multinational's interests, e.g. cheaper or faster production or licensing and PR value. Aspiring to improved patient safety through better innovations without laboratory animals could also be in a company's interests, particularly if this idea is promoted within the industry.

•Responsibility for animal procedures in the Netherlands lies with the Ministry of Economic Affairs, but animal procedures take place under the auspices of a number of different ministries (Economic Affairs, Education, Culture and Science, Health, Welfare and Sport, Defence, and Infrastructure and Environment). These ministries each have their own policy and run their own flows of grants. This ***fragmentation of policy***[36] may be counter-productive in terms of the use of laboratory animals in research. The priorities and parameters defined within the various ministries are not consistent, and coordination between departments is not considered necessary. This may result in opportunities for innovations without laboratory animals being insufficiently exploited and the perpetuation animal procedures.

•The National Science Agend[37] is an example of

animali, di cui fa parte una valutazione etica dall'Autorità Centrale per le Procedure Scientifiche su Animali (CCD, Autorità Competente). A causa della pressione politica, la politica delle procedure animali in Olanda è principalmente focalizzata su una riduzione nell'uso di animali in termini assoluti.

• Il sistema parzialmente ***decentralizzato*** per valutare le medicine e le sostanze all'interno di un complesso scenario internazionale rende difficile l'armonizzazione e può causare la duplicazione di procedure animali. Inoltre, legislazione e regolamenti (linee guida dei test) a volte appaiono incoraggiare l'uso di procedure animali. Almeno, non è sempre chiaro quali procedure animali sono strettamente necessarie. Ottenere l'accettazione di metodi alternativi e attuarli nelle linee guida dei test sembra essere un processo difficile.

• Le compagnie farmaceutiche ed altre ***multinazionali*** hanno il potere e la libertà di decidere autonomamente se vogliono o no essere coinvolti in innovazioni senza animali da laboratorio. Da un lato, fare così sarebbe bene per la loro immagine in termini di responsabilità sociale morale. Dall'altro lato, alcune compagnie non vogliono associarsi in alcun modo con l'uso di animali da laboratorio che i loro prodotti richiedono, o con la sostituzione, riduzione o raffinamento di questo. In termini assoluti, l'uso di animali da laboratorio potrebbe essere ridotto se questo fosse negli interessi delle multinazionali, per es. produzione o concessione di licenze più economica o più veloce e valore di PR [Pubbliche relazioni]. Aspirare a migliorare la sicurezza dei pazienti attraverso migliori innovazioni senza animali da laboratorio potrebbe anche essere negli interessi di una compagnia, particolarmente se questa idea è promossa all'interno dell'industria.

• La responsabilità delle procedure animali in Olanda è del Ministro degli Affari Economici, ma le procedure animali hanno luogo sotto gli auspici di svariati ministeri diversi (Affari Economici, Educazione, Cultura e Scienza, Salute, Benessere e Sport, Difesa, e Infrastrutture e Ambiente). Questi ministeri hanno ognuno la propria politica e gestiscono i propri flussi di sovvenzioni. Questa ***frammentazione politica***[36] può essere controproducente in termini di uso di animali da laboratorio nella ricerca. Le priorità e i parametri definiti entro i vari ministeri non sono coerenti, e non viene considerata necessaria la coordinazione tra i dipartimenti. Questo può comportare uno sfruttamento insufficiente delle opportunità per innovazioni senza animali da laboratorio e la perpetuazione delle procedure animali.

• Il Programma Nazionale della Scienza[37] è un esempio dell'aumentato ***coinvolgimento*** che il governo

the increased ***involvement*** that the government offers society in determining policy on science. This has resulted in a number of routes that focus more or less explicitly on innovations without laboratory animals (Regenerative Medicine: game changer on the way to broad application; Healthcare research, prevention and treatment; Measurement and detection: everything, at all times and in any location; Personalised medicine: starting from the individual; Use of big data).

Niche

At niche level, it is primarily local factors and movements that impact on the use of laboratory animals in research:

•A number of different programmes ***promoted by the Dutch government*** are under way in the field of innovations without laboratory animals: ZonMw – More Knowledge with Fewer Animals *(Meer Kennis met Minder Dieren),* Think Tank, Research Programma, Top Sector Health and Life science.

•In many areas of research, innovative techniques such as imaging, telemetrics and omics are maximising the ***quantity of information per animal used.*** These techniques enable a different experimental set-up, which involves using fewer laboratory animals to achieve the same research results. Equally, innovative methods may give rise to new research questions and, as a result, may lead to additional use of laboratory animals in research.

•There is a growing focus on ***Synthesis of Evidence***[38], the experimental design and critical reviewing of existing animal models, but also on open data, data sharing and the publication of unexpected or negative research data. These initiatives by individual researchers, animal welfare bodies (IvDs) and specific research groups[39] lead to higher quality research, better animal procedures and potentially to a reduction in the use of laboratory animals in research.

•Increasingly, innovation takes place within a ***multidisciplinary collaboration***. Moreover, innovative approaches are increasingly focused on the target animal (for human medicine, humans, through the use of human cells, tissues, etc.) and on biological mechanisms. The use of innovative technologies such as organs-on-chips and the development of human-on-chips and systems biology may lead to a reduction in the use of laboratory animals in research.

•Scientists, regulatory bodies and industry are, collaboratively if necessary, using creative methods to ***reach agreements*** on new methods or approaches and their acceptance. These

offre alla società nel determinare la politica sulla scienza. Questo ha portato a un numero di strade che si focalizzano più o meno esplicitamente sulle innovazioni senza animali da laboratorio (Medicina Rigenerativa: un cambio delle regole di gioco sulla strada per una larga applicazione; Ricerca sanitaria, prevenzione e trattamento; Misura e rilevamento: ogni cosa, ogni volta ed in ogni luogo; Medicina personalizzata: che parte dall'individuo; Uso di grandi dati, i big data).

Nicchia

A livello di nicchia, sono primariamente i fattori e movimenti locali a impattare sull'uso di animali nella ricerca:

• Una serie di diversi programmi ***promossi dal governo Olandese*** sono in corso nel campo delle innovazioni senza animali da laboratorio: ZonMW – Più Conoscenza con Meno Animali, Think Tank, Research Programma, Top Sector Health e Life science [Serbatoio di Pensiero, Programma di Ricerca, Il Settore Top della Salute e Scienze della vita].

• In molte aree di ricerca, tecniche innovative come l' *imaging*, la telemetria e le *omics* stanno massimizzando la *quantità di informazioni per animale usato.* Queste tecniche consentono un diverso set up sperimentale, che implica l'uso di meno animali da laboratorio per raggiungere gli stessi risultati di ricerca. Ugualmente, i metodi innovativi possono far sorgere nuove domande di ricerca e, come risultato, possono condurre ad un uso aggiuntivo di animali da laboratorio nella ricerca.

• C'è una crescente focalizzazione sulla *Sintesi dell'Evidenza*[38], il disegno sperimentale e la revisione critica di modelli animali esistenti, ma anche su dati aperti (gli *open data)*, condivisione di dati *[il data sharing]* e la pubblicazione di dati di ricerca inaspettati o negativi. Queste iniziative di singoli ricercatori, di enti di benessere animale e di specifici gruppi di ricerca[39] portano a una più alta qualità della ricerca, a migliori procedure animali e potenzialmente a una riduzione nell'uso di animali da laboratorio nella ricerca.

• Sempre più spesso, l'innovazione avviene entro una *collaborazione multidisciplinare.* Inoltre, approcci innovativi sono sempre più focalizzati su bersagli animali (umani per la medicina umana, attraverso l'uso di cellule, tessuti umani ecc.) e su meccanismi biologici. L'uso di tecnologie innovative quali gli organi-su-chip e lo sviluppo di umani-su-chip e sistemi biologici può condurre ad una riduzione nell'uso di animali da laboratorio nella ricerca.

• Gli scienziati, gli enti regolatori e l'industria stanno, se necessario collaborativamente, usando metodi

interactions may accelerate the introduction and acceptance of innovations without laboratory animals.

It is clear from the above-described complex array of movements and factors that exert pressure on the use of animals in research on the various levels and in various different ways that the transition to
non-animal research methods cannot be tackled in isolation by one party. It will require the involvement of a large number of players on each of the levels. It will also require multiple interventions and incentives that focus on different aspects of the issue.
The NCad therefore embraces the many initiatives that have already been taken in recent years on the various levels, which have resulted in a reduction in the use of laboratory animals in research in both absolute and relative terms and promoted innovations without laboratory animals.

creativi per ***raggiungere accordi*** sui nuovi metodi o approcci e sulla loro accettazione. Queste interazioni possono accelerare l'introduzione e l'accettazione di innovazioni senza animali da laboratorio.

È chiaro dal complesso insieme sopra-descritto di movimenti e fattori che su vari livelli e in vari modi differenti esercitano pressione sull'uso di animali nella ricerca, che la transizione ai metodi di ricerca senza animali non possono essere affrontati in isolamento da una singola parte. Ciò richiederà il coinvolgimento di un largo numero di attori su ognuno dei livelli. Ciò richiederà anche interventi e incentivi multipli che si focalizzino sui diversi aspetti della questione.
II NCad quindi abbraccia le molte iniziative che sono già state prese negli anni recenti su vari livelli, le quali si sono tradotte in una riduzione nell'uso di animali da laboratorio nella ricerca in termini sia assoluti sia relativi e hanno promosso innovazioni senza animali da laboratorio.

Appendix 3: Knowledge from existing reports and documents

In the past ten years, various research groups have conducted studies from a variety of perspectives to investigate opportunities for innovation without laboratory animals, as well as the domains, technologies and strategies that offer the greatest opportunities in this regard, and the best way to encourage innovation without laboratory animals. Their findings are summarised below.

Trends in research involving animal experiments

The conclusions of the "Scientific Trend Analysis on Animal Procedures" *("Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven")*, published in 2009, were summarised in the following key phrases, which, with a few additions, are still relevant today:

- *Less animals, more data*: the introduction of innovative technologies (imaging, telemetry, omics, etc.) maximises the amount of information for each animal used.
- *Happy animals make good science*: a greater focus on the health and welfare of the laboratory animal, because these affect the quality of the research results.
- *Be humane, but get the results*: the social demand for the best possible quality of life (both material and physical) without the need for detrimental animal procedures.

Appendice 3: apprendimento dai documenti e rapporti esistenti

Negli ultimi 10 anni, diversi gruppi di ricerca hanno condotto studi da vari punti di vista per investigare le opportunità di innovazione senza animali da laboratorio, così come i campi, le tecnologie e le strategie che offrono le maggiori opportunità a questo riguardo, e il miglior modo di incoraggiare la innovazione senza animali da laboratorio. Quello che hanno trovato è riassunto qui sotto.

Tendenze nella ricerca che coinvolge esperimenti animali

Le conclusioni dell' "Analisi Della tendenza Scientifica sulle Procedure Animali", pubblicata nel 2009, furono riassunte nelle seguenti frasi chiave, che, con alcune aggiunte, sono ancora attuali:

. *Meno animali più dati*: l'introduzione di tecnologie innovative (imaging, telemetria, OMICS, etc) massimizzano la quantità di informazioni per ogni animale usato.

. *Animali felici fanno buona scienza?* [*rendono buona la scienza*?]: una maggiore attenzione alla salute ed al benessere dell'animale da laboratorio, perché ciò influenza la qualità dei risultati della ricerca.

. *Sii umano ma ottieni i risultati*: la richiesta sociale della migliore qualità possibile della vita (sia materiale che psichica) senza la necessità di pregiudizievoli procedure animali.

- *Only do what we need to know and if you do, try to understand*: a focus on the experimental design and critical evaluation of existing animal models, but also on obtaining information on underlying mechanisms in pathophysiological processes (through the use of genetically modified animals, tissue culture (stem cells, tissue engineering) and physical and chemical methods.
- *Want more, but accept less*: the increasing diversification and availability of substances, medicines and vaccines, and the trend as a society to be less inclined to accept the negative effects and side effects (risks) of these products.
- *Get more knowledge involved*: the increasingly multidisciplinary nature of research, due to the use of innovative technologies such as omics, systems biology, etc.
- *Don't modify, but change*: a radical change in testing strategy could be both an effective way of boosting the relevance of the research and an attractive route towards implementing non-animal methods.

In the "In Transition!" *("In Transitie!")* report published in late 2015 on behalf of the Ministry of Economic Affairs, the Think Tank acknowledged that "an actual reduction in the number of animal procedures requires a radical turnaround in the ways of thinking, doing and organising; the key to a transition". In the risk assessment, this completely different approach could consist of a stronger focus on exposure (and pharmacokinetics) and Thresholds of Toxicological Concern.

Technological progress means that a new development can be added to the key phrases previously formulated in the Scientific Trend Analysis:
• *Innovate, test in the target species:* the use of specific laboratory animal models and alternatives is being continuously assessed. Thanks to innovative technologies using human material or human volunteers, the transition from animal to human subjects can be bypassed in more and more cases. The Think Tank described it as follows: "Innovations without laboratory animals include methods and developments for taking direct measurements from humans (such as smart devices and micro-dosing), technologies based on human material (such as organ-on-a-chip and organoids) or that otherwise provide useful information without the need to carry out additional animal procedures (such as computer simulations, data mining, systems biology). The strength of innovations without laboratory animals lies in the ability to further break down the existing systems of

. *Fa' solo ciò che dobbiamo conoscere e se lo fai, cerca di capire*: una messa a fuoco sul progetto sperimentale e la valutazione critica dei modelli animali esistenti, ma anche ottenere informazioni sui meccanismi sottostanti ai processi patologici attraverso l'uso di animali geneticamente modificati, colture di tessuti (cellule staminali, ingegnerizzazione dei tessuti) e metodi fisico chimici.

. *Vuoi di più, ma accetta di meno*: la crescente diversificazione e disponibilità di sostanze, medicine e vaccini, e la tendenza come società ad essere meno incline ad accettare gli effetti negativi e i rischi collaterali di questi prodotti.

. *Ottieni che siano coinvolte più conoscenze*: l'aumentata natura multidisciplinare della ricerca, dovuta all'uso di tecnologie innovative come le OMICS, la biologia dei sistemi, etc

. *Non modificare, ma cambia*: un cambiamento radicale nella strategia di test potrebbe essere sia un metodo efficace per spingere la rilevanza della ricerca sia una strada accattivante verso l'aumento di metodi senza animali.

Nel rapporto "In transizione!" pubblicato alla fine del 2015 per conto del Ministero degli Affari Economici, il Think Tank riconobbe che "una effettiva riduzione del numero delle procedure animali richiede cambiamento a 180 gradi del modo di pensare, fare e organizzare: la chiave ad una transizione". Nella definizione del rischio, questo approccio completamente differente potrebbe consistere in una maggiore attenzione all'esposizione (e alla farmacocinetica) e la Soglia Tossicologica di Preoccupazione.

Progresso tecnologico significa che un nuovo sviluppo può essere aggiunto alle frasi chiave precedentemente formulate nella Analisi della Tendenza Scientifica:

. *Innova, esegui test nella specie bersaglio*: l'uso di specifici modelli di animali da laboratorio e le alternative devono essere costantemente valutati. Grazie alle tecnologie innovative che utilizzano materiale umano o volontari, la transizione da animale a soggetti umani può essere aggirata in sempre più casi.
Il Think Tank descrive ciò nel modo seguente: "l'innovazione senza animali da laboratorio include metodi e sviluppi per prendere misure direttamente dagli umani (come apparecchi evoluti e sistemi di microdosaggio), tecnologie basate su materiali umani (come organo sul chip ed organoidi) che in altro modo forniscono informazioni utili senza la necessità di utilizzare procedure animali aggiuntive (come le simulazioni a computer, l'estrazione di dati, i sistemi biologici). La forza dell'innovazione senza animali da laboratorio posa nella abilità di demolire ulteriormente l'esistente sistema di procedure animali e di dare ai nuovi

animal procedures and to give new practices the scope to develop further.
Such innovations contribute towards sustainable development by taking an efficient and responsible approach towards existing knowledge from clinical and preclinical research, generating more relevant information for the benefit of patients, consumers, animals, nature and the environment, as well as optimising the development of medicine."

praticanti lo scopo di sviluppare ulteriormente. Tali innovazioni danno un contributo verso lo sviluppo sostenibile mediante un approccio efficiente e responsabile verso la conoscenza esistente (avuta) dalla ricerca clinica e preclinica, producendo più informazioni utili a beneficio dei pazienti, dei consumatori, degli animali, della natura e dell'ambiente, così come ottimizzando lo sviluppo della medicina".

Societal trends in relation to research involving animals

The Societal Trend Analysis on Animal Procedures, also published in 2009, identified a number of societal tensions with regard to research involving animal experiments:

- *more different animal species:* more emphasis on substantiating animal procedures and the animal model used; the animal model should be more closely aligned to the hypothesis for the experiment;
- *more fish: g*reater focus on ecological systems and ecotoxicology;
- *more young animals:* growing awareness that organisms are more susceptible to toxicological effects during rapid growth phases, and a growing interest in epigenetics. The use of young animals may encounter social resistance;
- *growing scientific demand for primates:* growing demand for brain research as a result of population ageing and the accompanying increase in neurological disorders, and a predicted increase in the diagnosis of psychological and psychiatric conditions. The use of primates is seen as problematic;
- *safety and efficacy research:* introduction of regulations stipulating that only laboratory non-animal innovative methods may be used in safety and efficacy research for "luxury" products, such as functional foods and some nanotechnology applications;
- *lifestyle-related, old age-related, infectious diseases and food research:* increase in research in these directions, in which genetically modified animals are used in mechanistic and preclinical research. The use of laboratory animals for research into diseases resulting from avoidable, voluntarily taken high-risk actions is a subject of social criticism;
- *animal welfare research:* focus on natural species-specific behaviour, particularly of production animals, and on measures that promote animal welfare. There may be some criticism of the purpose of animal welfare research for the livestock sector; growing technologisation and

Tendenza della società relativamente alla ricerca che coinvolge animali.

La Analisi della Tendenza Sociale circa le Procedure Animali, anch'essa pubblicata nel 2009, identificò un numero di tensioni sociali riguardo agli esperimenti della ricerca con animali:

. *più specie animali differenti*: più enfasi nel dimostrare le procedure ed i modelli animali usati; il modello animale dovrebbe essere più strettamente allineato alle ipotesi dell'esperimento;

. *più "pesce":* focalizzare maggiormente sui sistemi ecologici e sulla ecotossicità;

. *più giovani animali*; crescente consapevolezza che gli organismi sono più soggetti agli effetti tossicologici durante le fasi di crescita rapida, e un interesse maggiore alla epigenetica. L'uso di animali giovani può incontrare resistenza dalla società.

. *crescente domanda scientifica di primati*; la crescente domanda di ricerca sul cervello come risultato dell'invecchiamento della popolazione e l'aumento dei disordini neurologici che l'accompagna, ed un previsto aumento della diagnosi di condizioni psicologiche e psichiatriche. L'uso dei primati è visto come problematico.

. *ricerca sicura ed efficace*: introduzione di regolamenti che stabiliscono che solo metodi innovativi in laboratori che non usano animali possano essere usati nella ricerca sulla sicurezza ed efficacia dei prodotti di "lusso" quali cibo funzionale e alcune applicazioni di nanotecnologia;

. *ricerca riferita allo stile di vita, all'età anziana, alle malattie contagiose e al cibo:* aumento della ricerca in queste direzioni, nelle quali animali geneticamente modificati sono usati nella ricerca meccanicistica e preclinica. L'uso di animali da laboratorio per la ricerca in malattie risultanti da azioni evitabili, ad alto rischio corso volontariamente, è soggetto a critiche della società.

. *Ricerca del benessere animale*: focus sul comportamento naturale specie-specifico, particolarmente di animali da produzione, e sulle misure che promuovono il benessere animale. Ci possono essere delle critiche sullo scopo della ricerca per il settore dell'allevamento; la crescente tecnologizzazione ed il

the treatment of the animal as an object in business practices.

Chain responsibility

According to the Think Tank: "Our internationally renowned knowledge institutions, a wealth of innovative businesses, a growing public desire for sustainability and a culture that encourages interaction and dialogue between stakeholders provide the Netherlands with a unique position to promote itself at international level as a leader in the field of innovation without laboratory animals." However, this will take some work. Opportunities within the domains with potential can only be utilised if all partners in the chain (science, industry, government and society) recognise the importance of innovation without laboratory animals, work together and contribute.

"The Think Tank notes… that the available scientific, economic and social potential of such innovations is not being sufficiently utilised to encourage and, where possible, accelerate the transition to high-quality research and development (R&D) without animal procedures. Among other things, this demands close international coordination of regulatory animal procedures and an emphasis on reducing the number of laboratory animals in absolute terms. Moreover, there should be a greater focus on investments throughout the knowledge and innovation chain, including funding projects to validate these innovations and bridging the period from development to dissemination and commercialisation. These latter focus areas are not exclusive to the practice of animal procedures, but are instead generally applicable to knowledge-driven innovation. Alignment with the government's innovation policy is therefore logical."

National Science Programma

"Strategic choices and cooperation are essential to further strengthen the leading position of Dutch science. A National Science Programma has been commissioned by the government to ensure the more targeted use of resources and energy, while focusing on scientific strengths, societal issues and economic opportunities. The National Science Programma seeks alignment with existing research programmas such as the European research programme Horizon 2020. In the short and medium term, the National Science Programma will have an impact on the profiles of research universities and universities of applied sciences, the planning of partners of the knowledge coalition, the direction of the development of national research institutes (Top Sectors) and investments in major research facilities.

The programma will be updated once every seven years." The Science Programma establishes sixteen exemplary routes, of which the following

trattamento degli animali come oggetti nelle pratiche del lavoro.

La catena delle responsabilità

Secondo il Think Tank: "le nostre istituzioni del sapere internazionalmente riconosciute, un patrimonio di imprese innovative, un desiderio crescente del pubblico di sostenibilità ed una cultura che incoraggia il dialogo e l'interazione tra gli aventi causa dà all'Olanda una posizione unica per proporsi a livello internazionale come un leader nel campo dell'innovazione senza animali da laboratorio". Comunque, questo richiederà del lavoro. Le opportunità all'interno dei settori con un potenziale si possono utilizzare solo se tutti i soci nella catena (scienza, industria, governo e società) riconoscono l'importanza della ricerca senza animali da laboratorio e lavorano e contribuiscono insieme.

"Il Think Tank nota che il potenziale disponibile scientifico, economico e sociale di tali innovazioni non è sufficientemente utilizzato per incoraggiare e, ove possibile, accelerare la transizione a una ricerca e sviluppo (R&D) delle procedure senza animali. Tra le altre cose, questo richiede una stretta coordinazione internazionale delle procedure animali regolatorie e un'enfasi sulla riduzione del numero di animali da laboratorio in termini assoluti.
Inoltre, dovrebbe esserci maggiore focalizzazione sugli investimenti attraverso la catena del sapere e della innovazione, inclusi progetti di finanziamento per validare queste innovazioni e traghettare il periodo dallo sviluppo alla diffusione e commercializzazione. Queste ultime aree di rilievo non sono esclusive solo alla pratica delle procedure animali, ma sono invece generalmente applicabili all'innovazione condotta dal sapere.
L'allineamento con la politica di innovazione del governo appare quindi logico".

Il programma Nazionale della Scienza

"Scelte strategiche e cooperazione sono essenziali per rafforzare ulteriormente la posizione della scienza dell'Olanda. Un programma Nazionale della scienza è stata commissionata dal governo per assicurare il più mirato uso delle risorse e dell'energia, mentre si focalizza sulle forze scientifiche, gli argomenti della società e le opportunità economiche. L'Programma Nazionale della Scienza cerca allineamenti con le Agende di ricerca esistenti quali Il programma di ricerca Europeo Horizon 2020. Nel medio e lungo termine, l'Programma Nazionale della Scienza avrà un impatto sui profili delle università di ricerca e università di scienze applicate, la programmazione dei partner della coalizione del sapere, la direzione dello sviluppo degli istituti di ricerca nazionali (settori principali) e investimenti nei maggiori centri di ricerca.

Il programma sarà aggiornato ogni sette anni. Il Programma fissa 16 percorsi esemplificativi, dei quali i seguenti possono essere relativi all'innovazione senza

may be relevant to innovation without laboratory animals:

- personalised medicine;
- regenerative medicine;
- healthcare research, prevention and treatment;
- brains, cognition and behaviour; learning, developing and thriving;
- the responsible use of big data; searching for patterns in large databases;
- sustainable production of safe and healthy food.

Priority/promising areas

The 2011 "Planning Study for Alternatives to Animal Testing – replacing, reducing and refining together" states that laboratory animal use can only be reduced by extending a generic approach to promoting the 3Rs with a targeted approach for each priority application area. The optimum research environment in which this should take place was described as *3R-aware and multidisciplinary*. The priority (promising) areas were determined based on a score denoting the scale of the problem (number of animals, animal species, suffering), the probability of success of 3R development and implementation (technical possibilities, presence of a relevant research focus and short-term objectives) and the expected impact of 3R implementation (strategic approach versus model development, specific technologies, efficiency, international profile, international spin-off). The knowledge requirements for the priority research domains identified in the planning study are summarised as follows:

- *"fundamental research into cancer and other diseases:*
  - structuring of research into stem cells and tissue culture as part of a tiered approach;
  - targeted use and continuation of relevant omics developments and biomarkers;
- *drug development:*
  - use of current 3R insights in the development of neuropharmacology and biological products;
  - a more translational approach to the development of medicine;
- *risk assessment of chemical substances:*
  - knowledge transfer and coordination, aimed at closing the chain of development up to and including the application of innovative 3R methods;
  - research and retrospective research into combinations of 3R methods within Integrated Testing Strategies;
- *quality control of medicine, including serums and vaccines:*

animali da laboratorio:

- medicina personalizzata;
- medicina rigenerativa;
- ricerca sull'assistenza sanitaria, prevenzione, trattamento;
- cervelli, cognizione e comportamento; apprendimento, sviluppo e consolidamento;
- Uso responsabile dei grandi dati; ricerca dei percorsi nelle grandi banche dati;
- Produzione sostenibile di cibo sicuro e salubre.

Priorità / aree promettenti

Nel 2011 lo "Studio di programma per le Alternative al Test sugli Animali -rimpiazzare, ridurre e raffinare insieme" stabilisce che l'uso degli animali da laboratorio può essere ridotto solo estendendo un approccio generico a promuovere le 3R ad un approccio mirato ad ogni area di applicazione prioritaria. L'ambiente ottimale di ricerca nel quale ciò debba avere luogo era descritto come *informazione3R e multidisciplinarietà*.

Le aree prioritarie (promettenti) sono state determinate basandole su un punteggio che denotava la misura del problema (numero di animali, di specie animali, sofferenza) le probabilità di successo dello sviluppo ed implementazione delle 3R (possibilità tecniche, presenza di una ricerca relativa e obiettivi a breve termine) e l'impatto atteso dell'implementazione delle 3R (approccio strategico contro lo sviluppo del modello, tecnologie specifiche, efficienza, profilo internazionale, e spin-off internazionale). Le necessità di conoscenza per identificare i domini di ricerca prioritari nello studio di progettazione sono riassunti di seguito:

- *ricerca di base nel cancro e altre malattie*:
  - strutturare la ricerca sulle cellule staminali e coltura di tessuti con approccio lineare;
  - uso mirato e proseguimento nello sviluppo dei relativi OMICS e biomarcatori;
- *sviluppo di farmaci*:
  - uso delle attuali introspezioni 3Rper lo sviluppo dei prodotti neurofarmacologici e biologici.
  - un maggiore approccio traslazionale per lo sviluppo delle medicine.
- *definizione del rischio delle sostanze chimiche*.
  - coordinamento e trasferimento delle conoscenze, con lo scopo di chiudere la catena dello sviluppo fino a e includendo l'applicazione dei metodi innovativi 3R.
  - ricerca e ricerca retrospettiva nella combinazione dei metodi 3Rall'interno delle Strategie Integrate di Test;
- controllo della qualità delle medicine, includendo sieri e vaccini:
  - migliorare l'approccio di coerenza quando si

- implementation of the consistency approach when releasing vaccines;
- collecting "reference material" through retrospective research and (concurrent) pilot projects with innovative 3R methods."

The Planning Study did not class the use of laboratory animals in education as a priority area, due to its limited scope and impact.

- *education:* the NCad views this as a promising domain. It is a relatively small domain, but one in which significant steps have been taken in recent years to reduce the use of laboratory animals. According to the NCad, the use of laboratory animals in education can be phased out entirely in the foreseeable future, at least where cats and dogs are concerned. In terms of shaping the attitudes of students, the future professionals in many biomedical research areas, the NCad feels it is particularly appropriate to opt for innovative non-animal or 3R methods over animal procedures in the education setting.

Promising areas within the legally prescribed research domain

Based on information on the status of 3R development, particularly in the regulatory domain, the NCad has sought to specify the promising areas within that domain in greater detail using information from EURL-ECVAM and the 3R implementation overview published via AltTox. In the regulatory domain, the following areas are most promising:

- *quality control;*
- *regulatory risk assessment.*

The RIVM report "Legal barriers for the use of alternatives to animal testing" states with regard to regulatory drug research that "existing pharmaceutical legislation does not impose any legal constraints on the use of alternatives to animal procedures, but neither does it actively encourage the use of these alternatives. Alternative methods are permitted, but it must be demonstrated that these have the same predictive value as animal procedures. In practice, the required validation procedure is often complicated, costly and time-consuming. There are mainly other factors that discourage the use of alternatives to animal procedures. For instance, medicines must be evaluated in accordance with strict scientific guidelines. These guidelines are not legally binding, but they do determine whether marketing authorization is eventually granted. … To encourage the development of alternative methods, regulatory

immettono i vaccini (sul mercato)
- raccogliere "materiali di riferimento" attraverso ricerche retrospettive e (concorrenti) progetti pilota con metodi innovativi 3R.

Lo Studio di Progetto non classifica l'uso degli animali da laboratorio nell'istruzione come area prioritaria, a causa del suo impatto e scopo limitati.

- *istruzione*: l'NCad vede questo come un campo promettente relativamente piccolo, ma uno nel quale negli ultimi anni sono stati fatti passi significativi per ridurre l'uso di animali da laboratorio. Secondo l'NCad, l'uso di animali da laboratorio nell'istruzione può essere eliminato per fasi completamente nel prevedibile futuro, almeno dove sono coinvolti cani e gatti. In termini di plasmare l'attitudine degli studenti, i futuri professionisti in molte aree di ricerca biomedica, l'NCad reputa particolarmente appropriato optare per procedure innovative senza animali o metodi 3R sulle procedure animali nel campo dell'istruzione

Aree promettenti all'interno del campo di ricerca prescritta dalla legge

Basandosi sull'informazione dello stato dello sviluppo delle 3R, particolarmente nel settore regolatorio, l'NCad ha cercato di identificare le aree promettenti all'interno di detto settore in grande dettaglio usando informazioni da EURL-ECVAM e dalla rivista delle implementazioni delle 3R fatta da AltTox.
Nel settore regolatorio, le seguenti aree sono le più promettenti:

- *controllo della qualità;*
- *definizione regolatoria del rischio*.

Il rapporto di RIVM "Barriere legali all'uso delle alternative ai test sugli animali" stabilisce che con riguardo alla ricerca regolatoria sulle sostanze" la attuale legislazione farmaceutica non impone alcuna limitazione all'uso di alternative alle procedure animali, ma neppure incoraggia attivamente l'uso di queste alternative. I metodi alternativi sono permessi, ma bisogna che sia dimostrato che essi hanno lo stesso grado di predittività delle procedure animali. Nella pratica, la richiesta di procedura di validazione è spesso complicata, costosa e richiede molto tempo. Vi sono molti altri fattori che scoraggiano l'uso di alternative alle procedure animali. Ad esempio, le medicine devono essere valutate in accordo con stringenti linee guida scientifiche. Queste linee guida non sono vincolanti per legge, ma esse determinano se l'autorizzazione alla immissione sul

authorities, researchers and pharmaceutical companies must engage in ongoing consultation at the international level concerning the criteria applicable to such alternatives. RIVM recommends the continued promotion of research into suitable alternative methods and their implementation in guidelines."

The RIVM report "Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing?" states with regard to the risk assessment of chemical substances that "it is mostly practical barriers that obstruct the use of alternatives for animal procedures, and not so much legal barriers. There is, for example, a lack of alternatives for some animal procedures, or they are not sufficiently suitable or validated. It is recommended to direct attention to the removal of these practical barriers.

The study notices two other points for attention. The first concerns the use of results from alternative methods to animal procedures in the risk assessment for calamities and for the determination of industrial locations with hazardous substances. Specific results of animal procedures are often of high importance there. The results of alternative methods do not directly fit into the calculation methodologies applied by some countries for these risk assessments. Secondly, the classification, labelling and packaging (CLP) of chemical substances requires attention. The REACH framework, which is leading and for which the data used for the CLP are generated, states that alternatives are possible, on the condition that the results of alternative methods are suitable for the CLP. For some classifications, however, no alternative test methods are available, and the classification criteria limit the possibilities for developing alternative methods."

Sources

mercato è eventualmente garantita. Per incoraggiare lo sviluppo di metodi alternativi, le autorità regolatorie, i ricercatori e le ditte farmaceutiche devono impegnarsi a condurre consultazioni a livello internazionale riguardo ai criteri applicabili a tali alternative.
RIVM raccomanda la promozione continua della ricerca di adeguati metodi alternativi e il loro inserimento nelle linee guida.

Il rapporto RIVM "La attuale regolamentazione EU per la definizione della sicurezza delle sostanze chimiche pone delle barriere legali all'uso di alternative ai test sugli animali?" stabilisce con riferimento alla definizione del rischio delle sostanze chimiche che "le barriere all'uso di procedure alternative all'uso degli animali sono pratiche piuttosto che non legali. Vi è per esempio, una mancanza di alternative per alcune procedure animali, o esse non sono sufficientemente idonee o validate. Si raccomanda di rivolgere l'attenzione a rimuovere tali ostacoli.

Lo studio porta all'attenzione altri due punti. Il primo riguarda l'uso dei risultati dai metodi alternativi alle procedure animali nella definizione del rischio per calamità e per la localizzazione di industrie con sostanze pericolose. Specifici risultati delle procedure animali qui sono spesso molto importanti. I risultati dei metodi alternativi non si adattano perfettamente nelle metodologie di calcolo applicate da alcuni paesi per queste definizioni del rischio.

In secondo luogo, la classificazione ed etichettatura (CLP) delle sostanze chimiche richiede attenzione. La struttura REACH, che è leader e per la quale sono generati i dati del CLP, stabilisce che le alternative sono possibili, a condizione che i risultati dei metodi alternativi siano adatti al CLP. Per alcune classificazioni, comunque, non sono disponibili test alternativi, e i criteri di classificazione limitano la possibilità di sviluppare metodi alternativi."

Fonti

Sources - Fonti

- Social Trend Analysis on Animal Procedures 2009 *[Maatschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009]*, Parts A and B, Athena Institute for Research on Communication and Innovation in Health and Life Sciences, Faculty of Earth and Life Sciences, VU Amsterdam
- Planning Study for Alternatives to Animal Testing - Part 2, Replacing, Reducing and Refining Together *[Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – Deel 2, Samen vervangen, verminderen en verfijnen]*, Netherlands Knowledge Centre on Alternatives to Animal Use (NKCA), RIVM Reporting Letter 380001002/2011, S.A.M. Deleu, M.M.F. van Boxel

- Scientific Trend Analysis on Animal Procedures 2009 *[Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009]*, Netherlands Centre for Alternatives to Animal Use (NCA), Utrecht University, Coenraad Hendriksen and Rixt Komduur
- In Transition! The Netherlands leads the way in innovations without laboratory animals *[In Transitie! Nederland Toonaangevend in proefdiervrije innovaties]*, Opinion of the Think Tank on Supplementary Financing for Alternatives to Animal Testing, commissioned by the Ministry of Economic Affairs, 2015
- Table of Validated & Accepted Alternative Methods, AltTox.org, http://alttox.org/mapp/table-of-validated-and-accepted-alternative-methods/
- National Science Programma *(Nationale Wetenschapsprogramma):* http://www.wetenschapsprogramma.nl/
- *EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches,* JRC Science and Policy Report, 2015*Legal barriers for the use of alternatives to animal testing: do current EU regulations and guidelines for regulatory acceptance of medicinal products pose legal barriers?,* RIVM Letter report 2015-0084, *R.A.A. Vonk et al*
- *Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing?,* RIVM Letter report 2014-0148, M.B. Heringa et al.
- *Considering new methodologies in strategies for safety assessment of foods and food ingredients,* Bas J. Blaauboer et al., Food and Chemical Toxicology 91 (2016) 19-35.

Appendix 4: *Description of workshops in the context of the request for an opinion*

The NCad organised workshops on 9 June and 7 July 2016 in order to involve experts in the drafting of this opinion at an early stage.

Experts from a number of subject areas were invited to provide the NCad with input on this opinion in a personal capacity. Twenty-eight external experts took part in the workshops. In preparation, all participants received an overview of the literature study results prior to the workshops (see Appendix 3). The aim of the workshops was to carry out an initial analysis within a short space of time (one day for each workshop) of the possibilities and impossibilities of phasing out animal procedures in the different research domains.
The first workshop focused on the opportunities relating to the legally compulsory testing for the authorisation of substances and medicine.
The second workshop took a broader look at the possibilities in other research areas. The NCad took the workshop results into account when drawing up its opinion, along with input from the public consultation (see Appendix 6) and input generated from the question posed via social media (LinkedIn, Twitter and the NCad website), a description of which can be found in Appendix 5.

It was confirmed during the workshops that the issue surrounding the use of laboratory animals is complex, or a

Appendice 4: Descrizione del workshop nel contesto della richiesta di opinione

Il NCad ha organizzato due workshop, il 9 giugno e il 7 luglio 2016, affinché siano coinvolti degli esperti per redigere questo opinione in una fase precoce.
Esperti provenienti da un certo numero di aree tematiche sono stati invitati a fornire al NCAD degli input su questo opinione a titolo personale. Ventotto esperti esterni hanno preso parte ai workshop. In preparazione, tutti i partecipanti hanno ricevuto prima dei workshop una panoramica dei risultati degli studi della letteratura (vedi Appendice 3).
L'obiettivo del workshop è stato di eseguire un'analisi iniziale entro un lasso di tempo breve (un giorno per ogni workshop) delle possibilità e impossibilità di eliminare gradualmente le procedure sugli animali nei diversi campi di ricerca.
Il primo workshop si è concentrato sulle opportunità in materia di sperimentazione obbligatoria legale per l'autorizzazione delle sostanze e dei farmaci.
Il secondo workshop ha dato uno sguardo più ampio alle possibilità in altri settori di ricerca. Il NCAD ha preso in considerazione i risultati del workshop al momento di elaborare il suo opinione, insieme con il contributo della consultazione pubblica (vedi Appendice 6) e l'input generato dalla domanda posta attraverso i social media (LinkedIn, Twitter e il sito web NCad), la cui descrizione si può trovare nell'Appendice 5.

È stato confermato durante i workshop che la questione che riguarda l'uso di animali da laboratorio è complessa, o un "problema Wicked". La parola "*Wicked*" [vizioso,

"wicked problem". The word "wicked" is used here not in the sense of "evil", but rather to denote the stubborn nature of the problem and the difficulty of finding a solution. There is no linear solution to a "wicked problem".

Both workshops revealed that a large proportion of the participants were concerned about the Minister for Agriculture's request for an opinion. The request for a "phase-out timetable for animal procedures" and the desire to be a world leader in innovations without laboratory animals by 2025 show a huge ambition that the participants feel is unrealistic. Studies on molecules or on cultured cells or studies based on computer models are simpler, faster and cheaper than studies on a complete organism (animal, human being). But these are ultimately all still models: an over-simplification of how things "really" are. A living body is more than the sum of its parts. It is unavoidable that new insights are eventually verified "in real life", in an animal or human being.
Some phenomena cannot be discovered at all without tests on living organisms; this is only possible within the complexity of a complete organism. Ultimately, a full understanding of the animal or human body cannot be gained through studies on isolated parts of that body (molecules, cells), or on computer models derived from them.

The participants felt that the expectation of developing viable, equivalent (and sometimes even better!) alternatives to existing animal procedures was indeed realistic in a number of specific areas. According to the participants, the main opportunities lie in regulatory research for medicines and substances. Few opportunities were identified in the workshops in relation to fundamental scientific research, although some considered the large share of this domain in the overall number of laboratory animals used as grounds for phasing out.

The workshops also revealed that the different parties do not speak the same "language". The Minister for Agriculture has requested a "phase-out timetable for animal procedures", but many participants opposed the term "phasing out". They argue that this term suggests that phasing out is possible in all areas, a suggestion with which a large proportion of participants disagree. The experts also feel that this term does not reflect the importance of animal procedures in today's research. This could generate even greater political and public opposition to research involving animal procedures. Participants in the first workshop therefore preferred to talk about "innovation" rather than the "phasing out of animal procedures". This would create more support in the professional field. The second workshop revealed that automatically linking "innovations" to the phrase "without laboratory animals" was problematic, because innovations are not without

malvagio) è qui usato non nel senso di "male", ma piuttosto per denotare la natura ostinata del problema e la difficoltà a trovare una soluzione. Non c'è soluzione lineare a un "problema *Wicked*", a un "problema vizioso".

Entrambi i workshop hanno rivelato che gran parte dei partecipanti erano preoccupati per la richiesta da parte del Ministro dell'Agricoltura di un'opinione. La richiesta di una "tabella di marcia per eliminare gradualmente le procedure animali" e il desiderio di essere un leader mondiale nell' innovazione senza animali da laboratorio per il 2025 mostrano un'enorme ambizione che i partecipanti sentono non realistica. Studi su molecole o colture cellulari o studi basati su modelli al computer sono più semplici, più veloci e meno costosi degli studi su un organismo completo (animale, essere umano). Ma questi sono in ultima analisi, ancora dei modelli: un'eccessiva semplificazione di come le cose sono "realmente". Un corpo vivente è più della somma delle sue parti. È inevitabile che i nuovi dati vengano poi verificati "nella vita reale", in un animale o in un essere umano.
Alcuni fenomeni non possono essere scoperti del tutto senza test sugli organismi viventi; questo è possibile solo nella complessità di un organismo completo. In definitiva, una piena comprensione del corpo animale o umano non può essere ottenuta tramite studi su parti isolate di quel corpo (molecole, cellule), o su modelli a computer da essi derivati.

I partecipanti avevano sensazione che l'aspettativa di sviluppare alternative vitali, equivalenti (e talvolta anche migliori!) alle esistenti procedure animali sarebbe davvero realistica in una serie di aree specifiche. Secondo i partecipanti, le principali opportunità si trovano nella ricerca di regolamentazione per i farmaci e le sostanze. Poche opportunità sono state identificate nei workshop in relazione alla ricerca scientifica di base, anche se alcuni hanno considerato la grande fetta di questo campo nel numero complessivo di animali da laboratorio utilizzati, come area suscettibile di ritiro progressivo.

I workshop hanno anche rivelato che le varie parti non parlano la stessa "lingua". Il ministro dell'Agricoltura ha chiesto una "tabella di marcia per eliminare gradualmente [phase out] le procedure animali", ma molti partecipanti si sono opposti al termine "*phasing out*". Essi sostengono che questo termine suggerisce che la graduale eliminazione è possibile in tutte le aree, una proposta con cui gran parte dei partecipanti è in disaccordo. Gli esperti ritengono, inoltre, che questo termine non riflette l'importanza delle procedure sugli animali nella ricerca di oggi. Ciò potrebbe generare ancora maggiore opposizione politica e pubblica alla ricerca che implica procedure animali. I partecipanti al primo workshop hanno preferito quindi parlare di "innovazione" piuttosto che di "phasing out delle procedure animali". Ciò creerebbe un maggiore sostegno nel settore professionale. Il secondo workshop ha rivelato che collegare automaticamente "innovazioni" alla frase "senza animali da laboratorio" sarebbe

laboratory animals by definition. It would therefore be helpful to develop a common language in the discussions on this issue, taking into account the feelings and interests of all parties involved.

The first workshop confirmed the view that the area of regulatory safety research presents real opportunities for moving towards phasing out animal procedures. This applies to both medicines and chemical substances. The participants indicated that there are a relatively large number of non-animal methods that have not yet been validated and accepted. It is worth looking into how these can be marketed. There is a difference in approach here between medicines and chemicals. One of the things the workshop examined was how to encourage the validation of existing alternatives.
The workshop also looked at other ways of achieving the purposes for which animal procedures are currently used, such as encouraging promising innovations such as stem cell technology and organs-on-a- chip. It was also established that it is important to identify "the players in the right place" and get them involved. Solid management will also be essential in order to achieve progress at national and international level. This will require a coordinated effort by many parties, including the Minister for Agriculture, who must take the lead. After the workshop, the input was elaborated using the multilayer model (MLP).

In workshop 2, the emphasis was on the opportunities for innovations outside of regulatory research. According to the participants, a transitional situation applies. It is important that the different perspectives on animal procedures and alternatives are explored: from the perspective of the professional field (why we do the things we do and why we do them in this way), from the perspective of policy (the need for change) and from the perspective of society (safety and health versus the desire for fewer animal procedures).

The debate should not focus on the laboratory animal, but on the objective of the research: to protect human health. To endeavour is the best possible science. That does not by definition mean research without animal procedures, however it could mean this if it leads to results that are more relevant (safety and health of humans, animals and the environment). In fundamental research, it is essential to perform research "without being able to predict the outcomes in advance". An animal model cannot simply be translated to the human situation, but in many cases provides more information than research at cell level. For research in specific domains, tests on an entire and living organism provide more useful answers in the context of the research topic. During both workshops, it emerged that participants find it difficult to describe under which network

problematico, perché le innovazioni non sono senza animali da laboratorio per definizione. Sarebbe quindi utile sviluppare un linguaggio comune nella discussione sulla questione, prendendo in considerazione i sentimenti e gli interessi di tutte le parti coinvolte.

Il primo workshop ha confermato l'opinione che l'area di ricerca regolatoria sulla sicurezza presenta opportunità reali di andare verso la graduale eliminazione delle procedure sugli animali. Questo vale sia per i farmaci che per le sostanze chimiche. I partecipanti hanno indicato che c'è un numero relativamente elevato di metodi non-animali che non sono ancora stati convalidati e accettati. Vale la pena di esaminare come questi possono essere introdotti. C'è una differenza di approccio qui tra farmaci e sostanze chimiche. Una delle cose che il workshop ha esaminato è stata come incoraggiare la validazione dei metodi alternativi esistenti.
Il workshop ha anche esaminato altri modi di raggiungere gli scopi per cui sono attualmente utilizzate le procedure animali, come ad esempio incoraggiando innovazioni promettenti come la tecnologia delle cellule staminali e organi-on-a-chip. Si è inoltre stabilito che è importante identificare "i giocatori al posto giusto" e coinvolgerli. Una gestione solida sarà anche essenziale per realizzare progressi a livello nazionale e internazionale. Ciò richiederà uno sforzo coordinato da molte delle parti, tra cui il Ministro dell'Agricoltura, che deve prendere l'iniziativa. Dopo il workshop, l'input è stato elaborato utilizzando il modello a più strati (MLP).

Nel workshop 2, l'accento è stato posto sulle opportunità di innovazione al di fuori della ricerca regolatoria. Secondo i partecipanti, si applica una situazione transitoria. È importante che siano esplorate le diverse prospettive in materia di procedure di animali e alternative: dalla prospettiva del campo professionale (perché facciamo le cose che facciamo e perché le facciamo in questo modo), dalla prospettiva della politica (il bisogno del cambiamento) e dalla prospettiva della società (sicurezza e salute vs desiderio di un minor numero di procedure animali).

Il dibattito non dovrebbe focalizzarsi sugli animali da laboratorio, ma sull'obiettivo della ricerca: proteggere la salute umana. Adoperarsi per la migliore scienza possibile. Ciò non significa, per definizione, ricerca senza sperimentazione animale, ma potrebbe significare questo se porta a risultati più rilevanti (sicurezza e salute delle persone, degli animali e dell'ambiente). Nella ricerca di base, è indispensabile produrre ricerche "senza essere in grado di predire i risultati in anticipo". Un modello animale non può essere semplicemente traslato alla situazione umana, ma in molti casi fornisce più informazioni della ricerca a livello cellulare. Per la ricerca in ambiti specifici, i test su un organismo intero e vivente forniscono risposte più utili nel contesto del tema della ricerca. Durante entrambi i laboratori, è emerso che i partecipanti hanno difficoltà a descrivere in quale rete e anello di catena cade la propria materia. Tuttavia, è stato riconosciuto che è necessario mettere insieme le persone e

and chain their own subject area falls. However, it was acknowledged that it is necessary to bring people together and to then specify what needs to be done by whom. The participants have a sound insight into what is happening in their own domains, but little insight into what is happening in other domains. They have a tendency not to look beyond their own research discipline. One possibility is to explore how to make better use of knowledge cross-over, from preclinical to clinical research. To do this, the different parties in the chain will need to start speaking the same "language". This is certainly not yet the case. It is also vital for those in leading roles to have the full overview, so that the right parties can be brought together at the right times.

There is already a great deal happening within the niches in terms of new technologies, however the participants feel that these innovations do not always lead to fewer animal procedures. In fact, new technologies can also result in more animal procedures.

A consortium could increase purchasing strength and boost progress. It could also help to encourage innovation. Examples include CRACKIT (from NC3R), Sbr (Ministry of Economic Affairs) and Vac2Vac (a project within IMI). It is not all about purchasing, but also about learning from one another by linking research. It was noted, however, that issues of continuity may be preventing collaboration between different disciplines.

Space and time must be created for validation, valorisation and implementation of non-animal methods. This process requires sound
management with scope for differences. For instance, fundamental research in the context of agriculture has different values and standards with regard to research than research in the context of the life sciences.

To accelerate innovation in non-animal research methods wherever possible, there must be a focus on multidisciplinary and interdisciplinary knowledge sharing and more "generalistic" knowledge, alongside input from "experts". Sharing information
is a challenge for "experts".

Within the MLP, research management seems to take place at landscape level. This is difficult to influence, because this management is carried out by major programmes. However, organising testing grounds can help to accelerate change.

per poi specificare che cosa deve essere fatto da chi. I partecipanti hanno una notevole capacità di sondare in profondità ciò che sta accadendo nelle proprie aree ma scarsa rispetto a ciò che sta accadendo nelle aree altrui. Hanno la tendenza a non guardare oltre la propria disciplina di ricerca. Una possibilità è di esplorare come fare un uso migliore dello scambio di conoscenza, dalla ricerca preclinica a quella clinica. Per fare questo, le varie parti della catena avranno bisogno di iniziare a parlare la stessa "lingua". Certamente questo non è ancora il caso. È anche vitale per coloro che hanno ruoli di guida avere la completa panoramica, così che le parti giuste possano essere portate insieme al momento giusto.

Già molto sta accadendo all'interno delle nicchie in termini di nuove tecnologie, tuttavia i partecipanti sentono che queste innovazioni non sempre portino a un minor numero di procedure animali. Infatti, le nuove tecnologie possono anche tradursi in più procedure animali.

Un consorzio potrebbe incrementare la forza di acquisizione e la spinta al progresso. È inoltre possibile contribuire a incoraggiare l'innovazione. Gli esempi includono Crackit (da NC3R), Sbr (Ministero dell'economia) e Vac2Vac (un progetto all'interno IMI). Non è solo questione di acquisizione, ma anche di apprendimento reciproco collegando la ricerca. È stato osservato, tuttavia, che i problemi di continuità possono impedire la collaborazione tra le diverse discipline.

Si deve creare spazio e tempo per la validazione, valorizzazione e implementazione di metodi non animali. Questo processo richiede accurata gestione con libertà per le differenze. Per esempio, la ricerca di base nel contesto dell'agricoltura ha valori e standard diversi in materia di ricerca rispetto alla ricerca nel contesto delle scienze della vita.

Per accelerare l'innovazione nei metodi di ricerca senza animali, ove possibile, ci deve essere un focus sulla condivisione multidisciplinare e interdisciplinare della conoscenza e più conoscenza "generalista", al fianco di input da "esperti". Condividere informazioni è una sfida per gli "esperti".

All'interno della prospettiva MLP, la gestione della ricerca sembra avvenire a livello di panorama. Questo è difficile da influenzare, perché questa gestione è eseguita dai maggiori programmi. Tuttavia, organizzare le basi per il testing può contribuire ad accelerare il cambiamento.

Appendix 5: *Input from social media and online consultation*

In drawing up its "Phase-out timetable" opinion, the NCad aimed to gather as much input as possible from experts

Appendice 5: Input da social media e consultazione on-line

Nel redigere il proprio opinione per un "calendario Phase-out", il NCad mirava a raccogliere il maggior numero

and the parties involved in animal procedures and replacing, reducing and refining these procedures. It did this by organising workshops (see Appendix 4) and a public consultation (see Appendix 6). In order to look beyond the circle of known experts for inspiration for this opinion, the LinkedIn group "Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals" was set up in August 2016 (with English as the group's working language).

NCad chair Herman Koëter launched a call for ideas for this opinion in the LinkedIn group. Although the group membership reached 243 within a short space of time, there was not a particularly large amount of input. People did identify opportunities to reduce animal procedures in some areas, but also anticipated problems, for instance with regulatory authorities and government agencies. One of the participants therefore argues for greater harmonisation between Europe and the USA. "This may sound like making the challenge bigger, but it is not.

Institutes and especially companies do not only perform animal tests because they know they have to. These tests are also done when institutes or companies think that there is a chance that the knowledge from a test may be required later on in the R&D process. Research and development are not linear processes and substances/ medicines are often used for different applications than the ones that were originally expected. If an animal test is or may eventually be necessary for a marketing approval in either the U.S. or Europe, the test will be done. Therefore, the best way to the reduce the number of animal tests is to get more alignment between relevant European and U.S. government bodies on the animal testing data necessary for marketing approvals."

The NCad posted the following four statements on the LinkedIn page at intervals over a period of time. However, there was little substantive response:

1. It is possible to move away from regulatory animal testing within the next ten years. What will it take to speed up that process?
2. Progress towards animal-free innovation cannot be accomplished in isolation. If a small country like The Netherlands wants to set a new standard (and stretch the 3R-principle), cooperation on a European and international level will be essential to reach progress in animal-free innovation within fundamental scientific or regulatory research. Which steps will be necessary and which are the actors that need to be involved?

possibile di input da parte degli esperti e delle parti coinvolte nelle procedure di animali e di sostituzione, riduzione e perfezionamento di tali procedure. Lo ha fatto attraverso l'organizzazione di workshop (vedi Appendice 4) e una consultazione pubblica (vedi Appendice 6). Al fine di guardare al di là della cerchia di esperti noti per ispirare questo opinione, nel mese di agosto 2016 è stato istituito il gruppo LinkedIn "Verso un futuro di progresso scientifico senza l'uso di animali da laboratorio" (con l'inglese come lingua di lavoro del gruppo).

Il presidente del NCad Herman Koëter ha lanciato un concorso di idee per questo opinione nel gruppo LinkedIn. Anche se l'appartenenza al gruppo ha raggiunto 243 entro un breve lasso di tempo, non c'era una quantità di input particolarmente grande. La gente ha identificato le opportunità per ridurre le procedure di animali in alcune aree, ma anche previsto problemi, per esempio con le autorità di regolamentazione e le agenzie governative. Uno dei partecipanti sostiene quindi una maggiore armonizzazione tra l'Europa e gli Stati Uniti. "Può sembrare che questo renda la sfida più grande, ma non è così.

Gli Istituti e soprattutto le aziende non solo fanno eseguire i test sugli animali, perché sanno che devono. Questi test vengono effettuati anche quando gli istituti o le aziende pensano che vi sia la possibilità che la conoscenza di un test possa essere richiesta più avanti nel processo R&D (di ricerca e sviluppo). La ricerca e lo sviluppo non sono processi lineari e sostanze / farmaci sono spesso utilizzati per applicazioni diverse da quelle originariamente previste. Se un test animale è o può eventualmente essere necessario per una approvazione per la commercializzazione sia negli Stati Uniti o in Europa, il test sarà fatto. Pertanto, il modo migliore per il ridurre il numero di test sugli animali è quello di ottenere maggiore allineamento tra i relativi enti governativi, sia Europei che degli Stati Uniti, sui dati sperimentazione animale necessari per le approvazioni di marketing."

Il NCAD ha postato le seguenti quattro dichiarazioni sulla pagina di LinkedIn intervallate per un periodo di tempo. Tuttavia, ci fu poca risposta sostanziale:

1. È possibile allontanarsi dalla sperimentazione animale regolatoria entro i prossimi dieci anni. Che cosa ci vuole per accelerare questo processo?
2. Il progresso verso l'innovazione senza animali non può essere realizzato in modo isolato. Se un piccolo paese come l'Olanda vuole stabilire un nuovo standard (e estendere/forzare il principio delle 3R), sarà essenziale la cooperazione a livello europeo e internazionale, per raggiungere i progressi nel campo dell'innovazione senza animali all'interno della ricerca scientifica di base della ricerca regolatoria. Quali passi saranno necessari e quali sono gli attori che devono essere coinvolti?

3. It is impossible to move away from laboratory animal use within fundamental scientific research within the next ten years. What will it take to reach for progress in implementing innovation within fundamental research?
4. Laboratory animals are also used for research aimed at acquiring knowledge on nature, living conditions of animals (livestock) and animal health. In most cases the animal model is from the same species as the target species. These types of research do not require a different approach towards animal-free innovation than other research areas.

Input for this opinion was also requested via Twitter and on the website www.NCadierproevenbeleid.nl. This also produced few detailed responses. Two reactions from the field of scientific research received by email emphatically stated that there are opportunities in a number of specific areas, but certainly not in all areas. The NCad was asked to be very clear about this in its opinion. Other responses from animal welfare organisations argue that much more is possible than is currently happening, and appeal to the NCad to be ambitious in its opinion: the sooner animal procedures are phased out, the better.

Areas identified as presenting realistic prospects for the development of viable, equivalent (and sometimes even better) alternatives to existing animal procedures. Examples:

- new humane organotypic slice technology, to replace studies with laboratory animal tissue. This technology is being further optimised for usability at tissue biopsy level, for example for cancer research and for more targeted treatment of cancer patients;
- alternatives to genotoxicity testing of new chemical compounds, which – before being authorised for the market – must first be tested for their potential to cause cancer. The plan is to develop an alternative to this infamous two-year chronic carcinogenity test on rats. Alongside the technical hurdles that still need to be overcome, there is also a clear policy challenge to adapt the regulations on safety requirements and procedures so that, where these tests are proven to be effective, they are also accepted and then implemented by national and European safety authorities;
- In terms of reducing the use of laboratory animals, it is realistic to expect new technology, such as molecular imaging, to be capable of saving many laboratory animals. One example is longitudinal monitoring, which makes it possible to obtain the same amount of information from one single laboratory animal as from

3. È impossibile abbandonare l'uso degli animali da laboratorio all'interno della ricerca scientifica di base entro i prossimi dieci anni. Che cosa ci vorrà per raggiungere nell'ambito della ricerca di base i progressi compiuti nell'attuare innovazione?
4. Gli animali da laboratorio sono utilizzati anche per la ricerca finalizzata alla acquisizione di conoscenze sulla natura, le condizioni di vita degli animali (bestiame) e la salute degli animali. Nella maggior parte dei casi il modello animale è della stessa specie di quella bersaglio. Questi tipi di ricerca non richiedono un diverso approccio verso l'innovazione senza animali rispetto ad altre aree di ricerca.

Input per questo opinione è stato anche richiesto via Twitter e sul sito www.NCadierproevenbeleid.nl. Ciò ha prodotto anche alcune risposte dettagliate. Due reazioni dal campo della ricerca scientifica ricevute via e-mail hanno dichiarato enfaticamente che ci sono opportunità in una serie di settori specifici, ma certamente non in tutte le aree. Al NCAD è stato chiesto di essere molto chiaro su questo nel suo opinione. Altre risposte da organizzazioni per il benessere degli animali sostengono che è possibile molto di più di quanto sta accadendo, e si appellano al NCAD affinché sia ambizioso nel suo opinione: quanto prima le procedure sugli animali sono eliminate, tanto meglio è.

Aree individuate come in grado di presentare prospettive realistiche per lo sviluppo di alternative praticabili, equivalenti (e talvolta anche migliori) alla sperimentazione animale esistenti. Esempi:

- la nuova tecnologia che impiega colture organotipiche umane per la sostituzione degli studi su tessuti animali. Questa tecnologia è in via di ottimizzazione per la coltura di tessuti derivanti da biopsie ad esempio per studi oncologici e per un trattamento più personalizzato dei malati di cancro;
- alternative alla sperimentazione della genotossicità di nuovi composti chimici, i quali - prima di essere autorizzati per il mercato – devo essere preliminarmente testati quanto alla loro capacità di provocare il cancro. Il piano è di sviluppare un'alternativa a questa famigerata prova di due anni di cancerogenicità cronica sui ratti. Accanto agli ostacoli tecnici ancora da superare, vi è anche una sfida politica chiara per adeguare i regolamenti sui requisiti e le procedure in modo tale che, quando questi test hanno dimostrato di essere efficaci, essi vengano anche accettati e poi attuati dalle autorità nazionali ed europee di sicurezza;
- In termini di riduzione dell'uso di animali da laboratorio, è realistico aspettarsi che le nuove tecnologie, come ad esempio *l'imaging* molecolare, siano in grado di salvare molti animali da laboratorio. Un esempio è il monitoraggio longitudinale, che permette di ottenere la stessa quantità di informazioni da un singolo laboratorio animale come da coorti

interim cohorts that include dozens of laboratory animals. To do this, however, it would be necessary to invest in advanced image processing equipment and to make other high-throughput technological infrastructure operational with the corresponding expertise.

According to the reactions, it is a dangerous illusion to believe that it is possible to develop equivalent alternatives to laboratory animal research for all areas of research. This includes areas that are vital to the health and welfare of humans, such as:

- fundamental research of which the outcome cannot be predicted in advance, but which leads to unexpected breakthroughs that are essential for innovation;
- research on highly complex biological systems or medical conditions. Examples are many diseases associated with ageing, such as neurodegenerative conditions (Alzheimer's, Parkinson's and other forms of dementia), some cancer research, the immune system, diabetes, cardiovascular diseases or rare genetic disorders, developmental problems and so on. In these situations, complex interactions between various tissues and organs play an essential role and/or there are long-term interactions with environmental factors.

intermedie che comprendono dozzine di animali da laboratorio. Per fare questo, però, sarebbe necessario investire in attrezzature per l'elaborazione avanzata delle immagini e per creare infrastrutture tecnologiche operative con rispettiva competenza con ampia divulgazione.

Secondo le reazioni, è un'illusione pericolosa credere che sia possibile sviluppare alternative equivalenti alle ricerche con animali da laboratorio, in tutti i settori della ricerca. Questo include aree che sono di vitale importanza per la salute e il benessere degli esseri umani, come ad esempio:

- ricerca di base, il cui risultato non può essere previsto in anticipo, ma che porta a scoperte inaspettate che sono essenziali per l'innovazione;
- ricerca sui sistemi biologici altamente complessi o condizioni mediche. Esempi sono molte malattie associate all'l'invecchiamento, come le malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson e altre forme di demenza), certa ricerca sul cancro, il sistema immunitario, il diabete, le malattie cardiovascolari o malattie genetiche rare, problemi di sviluppo e così via. In queste situazioni, interazioni complesse tra i vari tessuti ed organi svolgono un ruolo essenziale e / o ci sono interazioni a lungo termine con i fattori ambientali.

Appendix 6: *Recommendations arising from the consultation of community groups*

On 8 September 2016, the public consultation was conducted in The Hague. During this meeting, the following organisations put forward their opinions:

- Association of Laboratory Animal Science Professionals;
- Biomedical Primate Research Centre (BPRC);
- contract research organisations
- Dutch Society for the Protection of Animals
- Collective health funds (SGF);
- HU University of Applied Sciences Utrecht;
- Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS);
- Netherlands Federation of University Medical Centres
- NV DEC
- PETA
- Dutch Society for the Replacement of Animal Testing
- Netherlands Organisation for Applied Scientific Research (TNO);
- Three R's Alternative Initiating Network (TRAIN)
- Triskelion

Appendice 6: *Raccomandazioni derivate dalla consultazione dei gruppi di comunità*

L'8 settembre 2016, è stata condotta la pubblica consultazione a The Hague. Durante l'incontro, hanno espresso la propria opinione le seguenti organizzazioni:

- Associazione di professionisti scientifici degli animali da laboratorio;
- Centro di Ricerca Biomedica sui Primati (BPRC)
- organizzazioni di ricerca a contratto
- Società Olandese per la Protezione degli Animali
- Fondi collettivi della salute (SGF);
- HU Università delle Scienze Applicate di Utrecht;
- Istituto per le Scienze di valutazione del rischio (IRAS);
- NV DEC
- PETA
- Società Olandese per la Sostituzione della Sperimentazione Animale
- Organizzazione Olandese per la Ricerca Scientifica Applicata (TNO);
- Rete di lavoro per introdurre le alternative delle tre R (TRAIN);
- Triskelion

- Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands
- Association of Parent and Patient Organisations (VSOP).

The NCad derived recommendations from the audio recordings of the meeting, which were then presented to the groups in question for approval. The invitees also had the opportunity to provide written input.

The discussion during the public consultation was structured around a number of statements. Below is a list of the recommendations for each subject that were approved by the organisations present.

Statement 1: It is possible to move away from regulatory animal procedures within the next ten years

Netherlands Federation of University Medical Centres

The question is extremely general, too much so even: regulatory animal procedures covers a very broad area. Further developments in terms of alternative approaches (comprehensive risk assessment, replacement test methods) can be expected in the case of safety tests (toxicity tests) on substances and products in connection with marketing authorisation, whereby international harmonisation between registration authorities is particularly crucial for the usability of alternative methods that have also proven valid (multicentre validation). This is less likely in all sorts of other areas (including research and education aimed at target animals), for example the study of ecosystems and species conservation, epidemiological studies, and studies with target animals in the development of veterinary drugs (equivalent to clinical studies for new medicines for human use). It is difficult to imagine that these tests will ever not be needed.
(Included in the opinion)

Dutch Society for the Replacement of Animal Testing

Legislation appears to be the inhibiting factor; however, it is also the factor that can be changed.
(Included in the opinion)

Three R's Alternative Initiating Network (TRAIN)

It could be possible to phase out toxicological and safety research within ten years, however regulatory animal procedures will not be eliminated from preclinical research and research to obtain marketing authorisation for medicines within ten years. There are different types of regulatory research involving animals.
(Included in the opinion)

contract research organisations

The international component is very important. Major initiatives such as Tox21 are very slow processes, so it will not be possible to phase out regulatory animal procedures entirely within ten years.
(Included in the opinion)

- Nefarma: associazione per le medicine innovative in Olanda;
- Associazione delle Organizzazioni di Genitori e Pazienti (VSOP).

Il Ncad ha tratto le raccomandazioni dalle registrazioni audio dell'incontro, che sono state poi presentate ai gruppi in questione per l'approvazione. Gli invitati hanno avuto anche l'opportunità di fornire suggerimenti scritti.

La discussione durante la consultazione pubblica è stata strutturata attorno ad un certo numero di affermazioni. Sotto c'è una lista di raccomandazioni per ogni argomento approvate dalle organizzazioni presenti.

Affermazione 1: È possibile allontanarsi dalle procedure regolatorie animali entro i prossimi dieci anni

Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari

La questione è estremamente generale, anche troppo così: le procedure animali regolatorie coprono un'area molto ampia. Ci si può attendere ulteriori sviluppi in termini di approcci alternativi (valutazione del rischio globale, sostituzione dei metodi di prova) nel caso delle prove di sicurezza (prove di tossicità) su sostanze e prodotti connesse all'autorizzazione per il mercato, dove l'armonizzazione internazionale tra autorità di registrazione è particolarmente cruciale per l'adottabilità di metodi alternativi che siano anche stati dimostrati validi (validazione multicentro). Questo è meno probabile in tutti i tipi di altre aree (includendo la ricerca e l'educazione mirate al target animali), per esempio lo studio di conservazione di ecosistemi e specie, studi epidemiologici, e studi con obiettivo gli animali nello sviluppo di farmaci veterinari (equivalente agli studi clinici per le nuove medicine per uso umano). È difficile immaginare che queste prove non saranno mai più necessarie. (*Incluso nell'opinione)*

Società Olandese pe la Sostituzione della Sperimentazione Animale

La legislazione appare essere un fattore d'inibizione, comunque, essa è anche il fattore che può essere cambiato. (*Incluso nell' opinione)*

Three R's Alternative Initiating Network (La rete di lavoro per introdurre le alternative delle tre R (TRAIN)

Potrebbe essere possibile eliminare la ricerca tossicologica e di sicurezza entro dieci anni, comunque le procedure animali regolatorie non saranno eliminate dalla ricerca preclinica e dalla ricerca per ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione dei farmaci entro dieci anni. Ci sono diversi tipi di ricerca regolatoria che coinvolgono animali. (*Incluso nell'opinione)*

organizzazioni di ricerca a contratto

La componente internazionale è molto importante. Le più grandi iniziative come Tox21 sono processi molto lenti, così non sarà possibile eliminare gradualmente le procedure animali legali interamente entro dieci anni.

Institute for Risk Assessment Sciences

A lot can be achieved in ten years in the field of toxicology. It may not be possible to replace all testing within that time, but a lot is feasible, provided there is investment.

(Included in the opinion)

Triskelion

Ten years is highly optimistic, particularly at an international level. There is a strong focus on safety nowadays. A shift in this mentality will also be required in order to phase out animal procedures.

(Included in the opinion)

Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands

The regulatory authorities have a very important voice in this debate. They largely determine what tests the industry performs. The industry is primarily looking for safe and effective drugs – animal procedures (like alternative methods) are a means of achieving this. The route to these means is to a large extent determined by international regulatory authorities. A phase-out within ten years is not a realistic option. *(Included in the opinion)*

TRAIN/TNO/HU University of Applied Sciences Utrecht

Nobody has a grasp of the continuity of the investments they are making, which means that ideas are not being developed further. A transition is also required in our way of thinking: a completely different way of looking at how alternatives can be brought in.
If these conditions can be met, it should be possible to phase out regulatory animal procedures within ten years. Restricting these efforts to an area that is known to offer potential is more realistic than an across-the-board approach.
(Included in the opinion)

PETA

This is one of the areas that offers the most opportunities, particularly due to toxicity testing.
(Included in the opinion)

Follow-up question: do you see opportunities to speed up the initiatives already mentioned? The steps taken towards innovation without laboratory animals, or towards phasing out. What will it take to speed up that process?

Association of Parent and Patient Organisations

This ambition of the Ministry of Economic Affairs requires a sum of two to three billion euro, which could significantly speed up this process. The funding would need to go to the collective stakeholders responsible for implementation.
(Included in the opinion)

Triskelion

The regulatory authorities need to come to a different way of

(Incluso nell'opinione)

Istituto per le scienze di valutazione del rischio

Molto può essere raggiunto in dieci anni nel campo della tossicologia. Non può essere possibile rimpiazzare tutta la sperimentazione entro quel tempo, ma si può fare molto, a condizione che ci siano investimenti. (*Incluso nell'opinione)*

Triskelion

Dieci anni è molto ottimistico, particolarmente a livello internazionale. C'è una forte attenzione alla sicurezza oggigiorno. Occorrerà un cambiamento di mentalità per eliminare le procedure animali. (*Incluso nell'opinione)*

Nefarma: l'associazione per le medicine innovative in Olanda

Le autorità regolatorie hanno una voce molto importante in questo dibattito. Esse determinano largamente quali prove l'industria esegue. L'industria è principalmente in cerca di farmaci sicuri ed efficaci – le procedure animali (come i metodi alternativi) sono mezzi per raggiungere tale scopo. La strada verso questi mezzi è in larga misura determinata da autorità regolatorie internazionali. La eliminazione entro dieci anni non è un'opzione realistica. *(Incluso nell'opinione)*

TRAIN/TNO/HU Università di scienze Applicate di Utrecht

Nessuno ha un potere di continuità degli investimenti, ciò significa che le idee non verrebbero sviluppate ulteriormente. È necessaria una transizione anche nel nostro modo di pensare: un modo completamente differente di guardare a come poter introdurre le alternative.
Se queste condizioni possono essere ottenute, dovrebbe essere possibile eliminare gradualmente le procedure regolatorie entro dieci anni. Restringere questi sforzi ad un'area che si sa offrire un potenziale è più realistico che un approccio che attraversa il confine. (*Incluso nell'opinione)*

PETA

Questa è una delle aree che offre più opportunità, particolarmente ciò che è dovuto alle prove di tossicità. (*Incluso nell'opinione)*

Ulteriore domanda: vedi opportunità per velocizzare le iniziative già menzionate? I passi fatti verso l'innovazione senza animali da laboratorio, o verso la eliminazione graduale. Cosa bisognerà fare per velocizzare quel processo?

Associazione delle Organizzazioni di genitori e pazienti

Questa ambizione del Ministero degli Affari Economici richiede una somma da due o tre milioni di euro, che potrebbe significativamente velocizzare questo processo. Il finanziamento necessiterebbe di andare ai responsabili collettivi che tengono i paletti per l'adempimento. (*Incluso nell'opinione)*

Triskelion

È necessario che le autorità regolatorie arrivino a un diverso modo di pensare, per iniziare a pensare

thinking, to start to think differently about risk management and risk assessment. A different type of risk thinking.
(Included in the opinion)

Een Dier Een Vriend

The solution is to set a clear deadline for achieving this. Many tests are compulsory at international level, but many others are not. A great deal is possible with a positive attitude. Look at what can be done in the Netherlands.
(Included in the opinion)

Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands

Focus on new technologies that will be introduced in the short term to develop new medicines, instead of dwelling on the current resources and requirements. Authorities should work with relevant stakeholders (developers, the business sector) to identify effective ways of determining the safety and effectiveness of these developments and whether this can be achieved with or without animal procedures. Adapting the current regulations is a lengthy (thirty years or more) and uncertain process, particularly considering that rules are agreed at an international level.
(Included in the opinion)

Netherlands Federation of University Medical Centres

Regulatory animal procedures take place in an international context for the authorisation of substances and products; the Netherlands cannot determine its own course. The international discourse is therefore extremely important, and transitional thinking could perhaps bring about change, although this has been encouraged for years now (e.g. different risk assessment strategies). On the other hand, it is understandable that achieving an international consensus can be a lengthy process, and authorities bear a huge responsibility for ensuring that authorised products are sufficiently safe. This is, in fact, also what the end users and politicians want.

Netherlands Federation of University Medical Centres members do not perform regulatory toxicity tests, but they do develop a wide range of research models in the context of biomedical research that could potentially be developed into innovations without laboratory animals in the context of the risk assessment referred to.
(Included in the opinion)

TRAIN/TNO/HU University of Applied Sciences Utrecht

Regulator participation in development; provide and use scope within existing legislation.
(Included in the opinion)

differentemente la gestione e la valutazione del rischio. Un modo differente di pensare il rischio. (*Incluso nell'opinione)*

Een Dier Een Vriend

La soluzione è stabilire una chiara scadenza per raggiungere ciò. Molte prove sono obbligatorie a livello internazionale, ma molte altre non lo sono. Un grande compromesso è possibile con un'attitudine positiva. Guarda cosa può essere fatto in Olanda. (*Incluso nell'opinione)*

Nefarma: l'association per le medicine innovative in Olanda

Focalizzazione su nuove tecnologie che saranno introdotte nel breve termine per sviluppare nuove medicine, invece di rimanere con le attuali risorse e bisogni. Le autorità dovrebbero lavorare con i relativi aventi causa (sviluppatori, settore affari) per identificare i modi effettivi di determinare la sicurezza e l'efficacia di questi sviluppi e se questo può essere raggiunto con o senza procedure animali. Adattare gli attuali regolamenti è una lungaggine (trenta anni o più) e un processo incerto, particolarmente considerando che le regole sono accettate a livello internazionale. (*Incluso nell'opinione)*

Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari

Le procedure animali regolatorie [richieste per legge] avvengono in un contesto internazionale per l'autorizzazione di sostanze e prodotti; l'Olanda non può determinare il proprio corso.

Il discorso internazionale è quindi estremamente importante, e il pensiero di transizione potrebbe forse portare cambiamento, sebbene questo sia stato incoraggiato già da anni (es. differenti strategie di valutazione del rischio). Dall'altro lato, è comprensibile che raggiungere un consenso internazionale può essere un processo lungo, e le autorità portano un'enorme responsabilità di assicurare che i prodotti autorizzati siano sufficientemente sicuri. Questo è, infatti, ciò che vogliono anche gli utenti finali e i politici.

I membri della Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari non eseguono prove di tossicità regolatorie, ma sviluppano un'ampia gamma di modelli di ricerca nel contesto della ricerca biomedica che potrebbe potenzialmente essere sviluppata in innovazioni senza animali da laboratorio nel contesto che si riferisce alla valutazione di rischio. *(Incluso nell'opinione)*

TRAIN/TNO/HU Università di Utrecht delle scienze applicate

Partecipazione regolatoria in sviluppo; stabilisce e usa l'obiettivo entro l'esistente legislazione. (*Incluso nell'opinione)*

Dutch Society for the Replacement of Animal Testing

Social pressure is a major incentive to change the law. *(Included in the opinion)*

Statement 2: It is impossible to move away from laboratory animal use within fundamental scientific research as a whole within the next ten years

Dutch Society for the Protection of Animals

This is also linked to society's ambitions. It is essential to involve citizens and put pressure on society. Keep aiming high.
(Included in the opinion)

Collaborative health funds

There are many medical research questions that require research at an organic level. This type of research cannot always be performed on humans. We feel that ten years is unrealistic.
(Included in the opinion)

Dutch Society for the Replacement of Animal Testing

It is very important that we create a mind shift within the scientific world and industry, which requires a certain amount of pressure.
If that pressure is there, all of a sudden a great deal becomes possible.
(Included in the opinion)

Een Dier Een Vriend

ZonMw has major doubts about the animal model for humans.
This view is not sufficiently reflected in the documents. The ambition to be a world leader in innovations without laboratory animals by 2025 is fantastic. The scope lies in laboratory animal use within fundamental scientific research as a whole: these animal procedures are not compulsory. This is determined by the government itself, and could be banned tomorrow. So ten years is entirely realistic.
(Included in the opinion)

Netherlands Federation of University Medical Centres

NFU members are all independent organisations for scientific teaching and research combined with high-quality healthcare and its continued development. The researchers, who are responsible for their research, often work together both within and outside the institution (also internationally). The UMCs bring together fundamental, translational, preclinical and clinical/epidemiological research that safeguards the medically relevant and

Società Olandese per la Sostituzione delle prove su animali

La pressione sociale è il più grande incentivo per cambiare la legge. (*Incluso nell'opinione)*

<u>Affermazione 2</u>: È impossibile allontanarsi dall'uso di animali da laboratorio entro la ricerca scientifica di base entro i prossimi dieci anni

Società Olandese per la Protezione degli Animali

Questo è anche legato alle ambizioni della società. È essenziale coinvolgere i cittadini e mettere pressione sulla società. Mantenere alto l'obiettivo. *(Incluso nell'opinione)*

Fondi per la collaborazione alla salute

Ci sono molte questioni di ricerca medica che richiedono ricerca a livello organico. Questo tipo di ricerca non può sempre essere eseguito sugli umani. Sentiamo che dieci anni sia irrealistico. (*Incluso nell'opinione)*

Società Olandese per la Sostituzione della Sperimentazione Animale

È molto importante che noi creiamo un cambiamento di mentalità nel mondo scientifico e nell'industria, il che richiede un certo grado di pressione.
Se quella pressione c'è, improvvisamente un grande accordo diventa possibile. (*Incluso nell'opinione)*

Een Dier Een Vriend

ZonMw ha i maggiori dubbi riguardo al modello animale per gli umani.
Questa visione non è sufficientemente riflessa nei documenti. L'ambizione di essere la guida mondiale nelle innovazioni senza animali da laboratorio dal 2025 è fantastica. L'opportunità si trova nell'uso dell'animale da laboratorio nella ricerca scientifica di base nella sua totalità: queste procedure animali non sono obbligatorie. Questo è determinato dal governo stesso, e potrebbe essere vietato domani. Così dieci anni è interamente realistico. (*Incluso nell'opinione)*

Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari

I membri NFU sono tutti organizzazioni indipendenti per l'insegnamento scientifico e la ricerca combinata con la cura della salute di alta qualità e il suo continuo sviluppo. I ricercatori, che sono responsabili per la loro ricerca, spesso lavorano assieme sia dentro che fuori l'istituzione (anche internazionalmente). L'UMCS mette assieme la ricerca di base, traslazionale, preclinica e clinica/epidemiologica che salvaguarda ciò che è rilevante medicalmente e accelera l'innovazione. È piuttosto semplicistico parlare di "ricerca di base nella sua totalità". Le procedure animali sono eseguite in

accelerates innovation. It is rather simplistic to talk about "fundamental research as a whole". Animal procedures are carried out in a wide range of research areas (of which there are many) in the life sciences, and within this also in a wide variety of subjects and research questions.

Fundamental research in the life sciences can range from field biology (such as the foraging behaviour of Great Tits) to studies on fundamental issues in biology (such as the programming and management of early embryonic development, with a strong focus on cell biology and molecular development). At the UMCs too, not every animal procedure is intended as a human model. Fundamental research is often a study of life itself, and seeks new knowledge about life.

This takes place in a context in which research methods other than animal procedures also play a large role. Fundamental research results drive science forward and are essential for breakthroughs in applied research (for example, many of the phenomena studied in embryonic research also turn out to be relevant to cancer research). If the aim is to explore alternative methods, do we have sufficient insight into what is happening and what is there? Researchers within the UMCs use various and often advanced methods to address scientific questions, the approach to which can include animal procedures where this is important. *(Included in the opinion)*

TRAIN/TNO/HU University of Applied Sciences Utrecht

Why do we carry out animal procedures? When it comes to understanding diseases and specific biological processes, much more information can be obtained through innovative technologies. Yet certain research areas will still need confirmation, with an intervention to induce a disease. For ethical reasons, this cannot be carried out on human subjects, who can only be monitored if they are sick or healthy. Animal procedures will still be necessary to address these issues, although to a much lesser extent. Once we have obtained a proper understanding of these processes, animal procedures will become obsolete. *(Included in the opinion)*

Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands

The Netherlands is a world leader in fundamental scientific research, and this sector has therefore attracted the interest of the business sector. Many institutions have collaboration contracts with innovative companies. These collaborations will not be profitable if animal procedures are banned, because animal procedures will continue to be essential for new drug development or elements thereof. This would have an adverse effect on things like the investment climate in Dutch research and on employment opportunities, and therefore on the development of the

un'ampia gamma di aree di ricerca (di cui ce ne sono molte) nelle scienze della vita, ed entro questa anche in un'ampia varietà di argomenti e domande di ricerca.

La ricerca di base nelle scienze della vita può estendersi dalla biologia su campo (come il comportamento di foraggiamento delle cinciallegre) agli studi su argomenti fondamentali della biologia (come la programmazione e la gestione del primo sviluppo embrionale, con una forte focalizzazione sulla biologia cellulare e lo sviluppo molecolare). Anche al UMCs, non ogni procedura animale è intesa come modello umano. La ricerca di base è spesso uno studio della vita stessa, e cerca nuova conoscenza sulla vita.

Questo avviene in un contesto nel quale i metodi di ricerca diversi dalle procedure animali giocano anche un ampio ruolo. I risultati della ricerca di base guidano la scienza e sono essenziali per pensieri innovativi nella ricerca applicata (per esempio, molti dei fenomeni studiati nella ricerca embrionale si dimostrano rilevanti anche per la ricerca sul cancro). Se lo scopo è esplorare i metodi alternativi, abbiamo sufficiente intuito in cosa sta succedendo e cosa è disponibile?

I ricercatori dentro l'UMCs usano vari e spesso avanzati metodi per indirizzare le domande scientifiche, per approcciare le quali possono includere le procedure animali dove ciò è importante. (*Incluso nell'opinione)*

TRAIN/TNO/HU Università delle Scienze Applicate di Utrecht

Perché eseguiamo procedure animali? Quando si arriva a comprendere malattie e specifici processi biologici, molta più informazione può essere ottenuta attraverso tecnologie innovative. Certe aree di ricerca avranno ancora bisogno di conferma, con un intervento per indurre una malattia. Per ragioni etiche, questo non può essere eseguito su soggetti umani, che possono solo essere monitorati se sono malati o sani. Le procedure animali saranno ancora necessarie per indirizzare queste questioni, sebbene in misura molto minore. Una volta che avremo ottenuto una adeguata comprensione di questi processi, le procedure animali diventeranno obsolete. (*Incluso nell'opinione)*

Nefarma: l'associazione per le medicine alternative in Olanda

L'Olanda è leader mondiale nella ricerca scientifica di base, e questo settore ha quindi attratto l'interesse del settore affari. Molte istituzioni hanno contratti di collaborazione con società innovative. Queste collaborazioni non saranno proficue se le procedure animali saranno bandite, perché le procedure animali continueranno ad essere essenziali per lo sviluppo del nuovo farmaco. Questo avrebbe un effetto avverso su cose come il clima dell'investimento nella ricerca olandese e le opportunità di posti di lavoro, e quindi sullo sviluppo dell'economia della conoscenza desiderata. (*Incluso nell'opinione)*

desired knowledge economy.
(Included in the opinion)

Follow-up question: according to your members, what will it take to reach for progress in implementing innovation within fundamental research?

Three R's Alternative Initiating Network (TRAIN)

Preclinical research must be closely aligned with clinical research. Backward validation studies never happen. Investment is needed in research into why certain models do not work, so that the models are better understood and can eventually become redundant.
As long as the pharmaceutical industry is paying, it also determines which animal model is used. Reproducibility is a hot topic in the science world: all sorts of studies are not reproducible. This is one of the deciding factors. More control and less uncontrolled growth of animal models would help. Not just striving for success, but simply looking at what is going wrong in the transition.
(Included in the opinion)

Contract research organisations

The international component is just as important as the legal aspects. Sound research must be carried out to demonstrate the validity of new models. If this research is published, the new models can be pushed forward and things can be set in motion.
(Included in the opinion)

Dutch Society for the Protection of Animals

The average citizen is not aware of the "narrative" of the sector.
To get this off the ground, a moral or ethical framework is needed, so that pressure can be exerted from all sides. It is difficult to reach the more informed citizens, but they do exist. Pressure must be placed on citizens, and they must be given a significant role. *(Included in the opinion)*

Netherlands Federation of University Medical Centres

Innovations without laboratory animals are used extensively in fundamental research, and a wide range of approaches are applied (lab methods, other models). Animals are then used to investigate whether the phenomena studied also occur in a complex organism, and animal material is extensively analysed in this context, for instance using omics technologies.

In applied research, too, animal procedures are often used to verify phenomena previously detected in vitro/in silico or postulated on the basis of similar or clinical research.

To evaluate translational and preclinical research, the predictive value of animal procedures for humans is sometimes retrospectively analysed, for instance via meta

Domanda seguente: in accordo con i tuoi membri, cosa sarà necessario per progredire nel compiere innovazione nella ricerca di base?

La rete di lavoro per introdurre l'alternativa delle tre R. (TRAIN)

La ricerca preclinica deve essere strettamente allineata con la ricerca clinica. La validazione retrospettiva di studi non avviene mai. È necessario investire nella ricerca sul perché certi modelli non funzionano, così che i modelli siano meglio compresi e possano infine diventare ridondanti.
Finché l'industria farmaceutica paga, essa determina anche quale modello animale si deve usare. La riproducibilità è un argomento bollente nel mondo della scienza: non tutti i tipi di studi sono riproducibili. Questo è uno dei fattori determinanti. Più controllo e meno crescita incontrollata di modelli animali aiuterebbe. Non solo sforzarsi di conseguire il successo, ma semplicemente guardare cosa sta andando male nella transizione. (*Incluso nell'opinione)*

Organizzazioni della ricerca a contratto

La componente internazionale è importante quanto gli aspetti legali. Un'accurata ricerca deve essere eseguita per dimostrare la validità di nuovi modelli. Se questa ricerca è pubblicata, i nuovi modelli possono essere mandati avanti e le cose possono essere messe in movimento. (*Incluso nell'opinione)*

Società Olandese per la Protezione degli Animali

Il cittadino medio non è consapevole della "narrativa" del settore.
Per muoversi da terra, è necessaria una cornice morale o etica, così che la pressione possa essere esercitata da tutti i lati. È difficile raggiungere i cittadini più informati, ma essi esistono. La pressione deve essere messa sui cittadini, e deve essere dato loro un ruolo significativo. (*Incluso nell'opinione)*

Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari

Nella ricerca di base si usano ampiamente innovazioni senza animali da laboratorio, e si applicano un'ampia gamma di approcci (metodi di laboratorio, altri modelli). Poi si usano gli animali per investigare se il fenomeno studiato avviene anche in un organismo complesso, e materiale animale è ampiamente analizzato in questo contesto, per esempio usando tecnologie *omics*.

Anche nella ricerca applicata, le procedure animali sono spesso usate per verificare i fenomeni precedentemente scoperti in vitro/in silico o ipotizzati sulla base di una ricerca simile o clinica.

Per valutare una ricerca traslazionale e preclinica, il valore predittivo delle procedure animali per gli umani è a volte analizzato retrospettivamente, per esempio con meta-analisi di ricerche pubblicate nel passato sugli

analyses of research published in the past on developments that have lead to clinical application.

A large number of publications need to be available in order to do this, and in the best case scenario conclusions can be drawn about the predictive value of frequently used models. It is important that "negative data" is also published, with sufficient technical details to be included in meta analyses or systematic reviews.
(Included in the opinion)

Biomedical Primate Research Centre

A lot is also taking place at the universities, more curiosity driven than directly related to medicine. The universities must also adopt the mindset that change is needed. The industry pays close attention to where its money is and does not want setbacks, but the universities still have great potential.
(Included in the opinion)

TRAIN/TNO/HU University of Applied Sciences Utrecht

Education and financial scope within existing lines of research. Promote the usefulness and necessity of animal procedures at a higher level than the independent research proposal of an individual researcher.
(Included in the opinion)

***Statement/question 3**: To achieve progress in innovation without laboratory animals in the areas of regulatory animal procedures and fundamental research, coordination at a European level is also essential. How can The Netherlands work together with Brussels, and what role do you envisage in this process for social organisations such as your own?*

Three R's Alternative Initiating Network (TRAIN)

Alternatives in scientific research is an entirely different matter to alternatives in the regulatory field. One idea is to set up an association of professional groups, which can then exert pressure at an international level. An official, coordinating organisation could be the answer.
(Included in the opinion)

TNO/Association of Laboratory Animal Science Professionals

There are a number of parallel government policy lines: innovation, safety, health and replacement of animal procedures. These lines are not currently interlinked, which means that they can hinder rather than reinforce one another. There is also lack of coherence between different policy lines at European level.
(Included in the opinion)

sviluppi che hanno condotto all'applicazione clinica.

Per fare questo, deve essere disponibile un gran numero di pubblicazioni, e nel miglior scenario tipo si possono tracciare conclusioni circa il valore predittivo di modelli frequentemente usati. È importante che siano pubblicati anche i "dati negativi", con sufficienti dettagli tecnici per essere inclusi in meta-analisi o revisioni sistematiche. (*Incluso nell'opinione)*

Centro di Ricerca Biomedica sui Primati

Molto sta avvenendo anche nelle università, più sotto la spinta della curiosità che direttamente legato alla medicina. Anche le università devono adottare la mentalità per cui il cambiamento è necessario. L'industria è molto attenta a dove sono i suoi soldi e non vuole regressi, ma le università hanno ancora grande potenziale. (*Incluso nell'opinione)*

TRAIN/TNO/HU Università delle Scienze Applicate di Utrecht

Libertà di educazione e finanziaria entro le linee esistenti della ricerca. Promuovono l'utilità e necessità delle procedure animali ad un livello superiore alla proposta di ricerca indipendente di un ricercatore individuale. (*Incluso nell'opinione)*

<u>Affermazione/domanda 3</u>: Per raggiungere progresso nell'innovazione senza animali da laboratorio nelle aree delle procedure animali regolatorie e nella ricerca di base, è anche essenziale la coordinazione a livello europeo. Come può l'Olanda lavorare assieme a Brussels, e quale ruolo prevedi in questo processo per le organizzazioni come la tua?

TRAIN -La rete di lavoro che introduce le alternativa delle tre R

Le alternative nella ricerca scientifica costituiscono una questione totalmente diversa dalle alternative in campo regolatorio. Un'idea è fondare un'associazione di gruppi professionali, la quale può poi esercitare pressione a livello internazionale. Un ufficiale che coordina l'organizzazione può essere la risposta. (*Incluso nell'opinione)*

TNO/Associazione di Professionisti scientifici di animali da laboratorio

Ci sono varie linee politiche di governo parallele: innovazione, sicurezza, salute e sostituzione delle procedure animali. Queste linee non sono attualmente interconnesse, il che significa che esse possono ostacolarsi invece che rinforzarsi a vicenda. C'è anche mancanza di coerenza tra differenti linee politiche a livello Europeo. (*Incluso nell'opinione)*

TRAIN/TNO/HU University of Applied Sciences Utrecht

A much stricter approach could be taken to actively reviewing guidelines. No more guidelines should be introduced until a strict review has been carried out. But this does not stop at Brussels.
This really needs to be developed at a global level, however complex that may be.
(Included in the opinion)

Institute for Risk Assessment Sciences

These types of processes take a huge amount of time. The switch from LD-50 to other animal experiment developments took thirty years.
And these types of processes need to be eliminated.
(Included in the opinion)

Een Dier Een Vriend

The Dutch Minister for Agriculture needs to take a very clear position in Brussels. A great deal is said, but little is agreed. If there is a clear target, a starting point can be established that must be built on. The scientists in the Netherlands themselves will then be creative enough to find different ways of working.
(Included in the opinion)

Netherlands Federation of University Medical Centres

It is important to involve the scientific organisations and professionals, including researchers, at a European level. "Brussels" plays an important role in harmonising regulations (regulatory animal procedures) and in determining the strategic research programma designed to move the world and Europe forward in terms of life sciences, medical progress and public health, innovations (also in the face of global competition), care for captive animals and the protection of nature (including diversity and preserving species).
(Included in the opinion)

PETA

It is not just about what you can do here in the Netherlands; it is about what can be done within Europe. A number of topics are important in this context: reproductive and developmental toxicity, household products, military tissue training. Enforcement activities differ enormously between European Member States. Greater harmonisation is desirable. *(Included in the opinion)*

Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands

Companies currently use a wide range of alternative methods alongside animal procedures. New alternative methods are also constantly being developed, often specifically tailored to the development of a specific product. Information about this is shared at European level. It would be a good idea to carry out targeted research at European

TRAIN/TNO/HU Università delle Scienze Applicate di Utrecht

Un più stretto approccio potrebbe essere preso per rivedere attivamente le linee guida. Non dovrebbero essere introdotte più linee guida finché sia stata eseguita una stretta revisione. Ma questa non si ferma a Brussels. Questa ha bisogno veramente di essere sviluppata a livello globale, per quanto ciò sia complesso.
(Incluso nell'opinione)

Istituto per le Scienze di Valutazione del Rischio

Questi tipi di processi richiedono un'enorme quantità di tempo. Il passaggio dall' LD-50 allo sviluppo di altri esperimenti animali ha preso trent'anni..
E questi tipi di processi necessitano di essere eliminati.
(Incluso nell'opinione)

Een Dier Een Vriend

È necessario che il Ministero Olandese per l'Agricoltura prenda una posizione molto chiara a Brussels. Si parla di un grande accordo, ma si è d'accordo su poco. Se c'è un obiettivo chiaro, si può stabilire un punto di partenza su cui costruire. Gli scienziati in Olanda saranno poi creativi abbastanza da trovare modi diversi di lavorare.
(Incluso nell'opinione)

Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari

È importante coinvolgere le organizzazioni scientifiche e professionali includendo ricercatori, a livello europeo. "Brussels" gioca un ruolo importante nell'armonizzare regolamenti (procedure animali regolatorie) e nel determinare l'programma strategica della ricerca designata a muovere in avanti il mondo e l'Europa in termini di scienze della vita, progresso medico e salute pubblica, innovazioni (anche di fronte alla competizione globale), cura per gli animali in cattività e la protezione della natura (includendo specie diverse e da preservare).
(Incluso nell'opinione)

PETA

Non è in ballo solo ciò che si può fare qui in Olanda; è in ballo cosa può essere fatto in Europa. Vari argomenti sono importanti in questo contesto: tossicità riproduttiva e disturbi dello sviluppo, prodotti per la casa, addestramento militare. Le attività imposte differiscono enormemente tra gli Stati Membri Europei. È desiderabile una maggiore armonizzazione.
(Incluso nell'opinione)

Nefarma: l'associazione per le medicine innovative in Olanda

Le compagnie attualmente usano un'ampia gamma di metodi alternativi accanto alle procedure animali. Nuovi metodi alternativi vengono costantemente sviluppati, spesso confezionati specificamente per lo sviluppo di un prodotto specifico. L'informazione riguardo a questo è condivisa a livello europeo. Sarebbe una buona idea eseguire una ricerca mirata a livello europeo sulla

level into the need for animal procedures in drug development using entirely new technologies, whereby the regulatory process is not yet fully established).
(Included in the opinion)

***Statement 4**: There are a number of areas in which animal procedures are used to learn about nature, the living conditions of (farm) animals and animal health. In almost all cases, the laboratory animal used in this context belongs to the same species as the target animal. What is your organisation's view on this type of laboratory animal research?*

Three R's Alternative Initiating Network (TRAIN)
As far as animal procedures in which a disease is induced are concerned, these should be approached in the same way as any other laboratory animal research. Apply the 3Rs and look at what can be achieved with tissue cultures or in silico. This also includes animal vaccines that need to be tested. The problem cannot be solved by eliminating target animal procedures; it is essential to test whether the drug offers protection.
(Included in the opinion)

Dutch Society for the Protection of Animals
This is a difficult issue. In this situation too, far from everything is in the animal's interest. Intervention in animal health will always remain linked to man's use of animals, including as domestic animals.
(Included in the opinion)

We do not by definition have the right to keep pets. And if a vaccine is developed for domestic animals, it will need to be tested on domestic animals. How logical is that actually? This is an ethical issue, also for the consumer.
(Included in the opinion)

Een Dier Een Vriend

Research carried out on farm animals is not at all focused on the health of farm animals, but rather on the more efficient exploitation of these animals. Research needs to be carried out differently, without abusing nature. Research can also be carried out on sick animals, so that no healthy animals need to be made sick. A major phase-out would then be possible.
(Included in the opinion)

Dutch Society for the Replacement of Animal Testing
This is a greater ethical issue concerning farmed animals: do we want this at all, and do laboratory animals need to be used for this purpose? Our answer to both of these questions is no.
(Included in the opinion)

necessità di procedure animali nello sviluppo di farmaci usando interamente nuove tecnologie, con cui il processo regolatorio non è ancora pienamente definito.
(Incluso nell'opinione)

***Affermazione 4**: Ci sono varie aree in cui si usano procedure animali per imparare riguardo la natura, le condizioni di vita degli animali (da fattoria) e la salute animale. In quasi tutti i casi, l'animale da laboratorio usato in questo contesto appartiene alle stesse specie dell'animale bersaglio. Qual è il punto di vista della tua organizzazione su questo tipo di ricerca con animali da laboratorio?*

La rete di lavoro che introduce le alternative delle tre R.(TRAIN)
Per quanto riguarda le procedure animali nelle quali è indotta una malattia, queste dovrebbero essere approcciate nello stesso modo come molta altra ricerca con animali da laboratorio. Applicare le 3R e guardare cosa può essere raggiunto con colture tissutali o in silico. Questo include anche i vaccini animali che necessitano di essere testati. Il problema non può essere risolto eliminando le procedure che hanno per target gli animali; è essenziale testare se il farmaco offre protezione.
(Incluso nell'opinione)

Società Olandese per la Protezione degli Animali
Questa è una questione difficile. Anche in questa situazione, si è lontani da tutto ciò che è nell'interesse dell'animale. L'intervento nella salute animale rimarrà sempre legato all'uso umano degli animali, inclusi gli animali domestici. *(Incluso nell'opinione)*

Per definizione non abbiamo il diritto di tenere animali domestici. E se il vaccino è sviluppato per animali domestici, bisognerà testarlo su animali domestici. Quanto è logico davvero? Questa è una questione etica, anche per il consumatore. *(Incluso nell'opinione)*

Een Dier Een Vriend

La ricerca eseguita sugli animali da fattoria non è tutta focalizzata sulla salute degli animali da fattoria, ma piuttosto sullo sfruttamento più efficiente di tali animali. È necessario fare ricerca in modo diverso, senza abusare della natura. La ricerca può anche essere eseguita su animali malati, così che non ci sia bisogno di far ammalare animali sani. Una maggiore eliminazione graduale sarebbe allora possibile. *(Incluso nell'opinione)*

Società Olandese Per la Sostituzione della Sperimentazione Animale
Questa è una questione etica più grande concernente gli animali di fattoria: vogliamo tutto questo, e gli animali da laboratorio necessitano di essere usati per questo scopo? La nostra risposta ad entrambe queste domande è no. *(Incluso nell'opinione)*

Netherlands Federation of University Medical Centres

Improving the living conditions and health status of kept animals partly depends on studies using target animals. Changes must be introduced on the basis of evidence. Responsible management and policy in relation to wild fauna requires up-to-date knowledge of biodiversity, animal health and good nature conservation. Far from all research on animals in the wild is experimental; some is observational research.

If this means that a sample needs to be collected at one point, it is immediately classed as an animal procedure. A very nuanced approach to this subject is therefore required, also in view of protecting the health of humans and animals and protecting ecosystems.

Based on the mission and the social role of the UMCs, a focus is also requested in this context on the quality (safety) of animal products and potential zoonotic agents (microorganisms that can occur in both humans and animals and can cause several types of diseases). In the context of prevention, it is essential to monitor the status quo in kept and wild animals and to address high-risk trends (e.g. bacterial resistance to antibiotics). Research is essential here, and testing of the affected animals sometimes falls under the definition of an animal procedure. *(Included in the opinion)*

Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari

Migliorare le condizioni di vita e lo stato di salute degli animali in cattività dipende in parte dagli studi che usano come bersaglio gli animali. Cambiamenti devono essere introdotti sulle basi di prove. La gestione responsabile e la politica in relazione alla fauna selvatica richiede una conoscenza aggiornata della biodiversità, della salute animale e della buona conservazione della natura. La ricerca su animali in natura (è) lontana dall'essere tutta sperimentale; una parte è ricerca osservazionale.

Se questo significa che si deve raccogliere un campione in un punto, ciò è immediatamente classificato come una procedura animale. È quindi richiesto un approccio molto sfumato a questa materia, anche in vista di proteggere la salute di umani e animali e proteggere gli ecosistemi.

Sulla base della *mission* e del ruolo sociale dell'UMC, anche in questo contesto è necessaria una focalizzazione sulla qualità (sicurezza) di prodotti animali e agenti di potenziale zoonotico (microorganismi che possono essere presenti sia in umani sia in animali e possono causare molti tipi di malattie). Nel contesto della prevenzione, è essenziale monitorare lo stato di animali in cattività e selvatici e indirizzare le tendenze ad alto rischio (es. resistenza batterica agli antibiotici). La ricerca è essenziale qui, e testare animali malati a volte cade sotto la definizione di procedura animale.

(Incluso nell'opinione)

Closing remarks

Contract research organisations

Care must be taken to ensure that the Netherlands does not become an exception to the international rule, which would have a negative impact on scientific research and the business sector in this country. Other countries view the Netherlands as an anomaly. What other countries find strange is that the Netherlands is so focused purely on replacement, and not on the other two Rs. From an international point of view, that is not what the current debate is about. By doing this, the Netherlands is excluding itself from the international discussion, making it increasingly difficult to achieve anything. *(Included in the opinion)*

Dutch Society for the Replacement of Animal Testing

People with vision and courage must be given scope if we want to achieve a genuine transition. Stimulate a number of good initiatives and see what comes of them. Do not obstruct or restrict people with vision and courage.
(Included in the opinion)

The Think Tank's advisory report takes a very positive perspective and places a strong emphasis on innovation. That report is on the right track.
(Included in the opinion)

Note di chiusura

Organizzazioni di ricerca a contratto

Si deve badare ad assicurare che l'Olanda non diventi un'eccezione alla regola internazionale, che avrebbe un impatto negativo sulla ricerca scientifica e sul settore degli affari in questo stato. Altri stati vedono l'Olanda come un'anomalia. Ciò che altri stati trovano strano è che l'Olanda sia così focalizzata solamente sulla sostituzione, e non sulle altre due R. Da un punto di vista internazionale, non è ciò su cui verte l'attuale dibattito. Facendo ciò, l'Olanda si sta escludendo dalla discussione internazionale, rendendo sempre più difficile raggiungere qualsiasi cosa.
(Incluso nell'opinione)

Società Olandese per la Sostituzione della Sperimentazione Animale

Si deve dare libertà alle persone con intuito e coraggio se vogliamo raggiungere una genuina transizione. Stimolare un numero di buone iniziative e vedere cosa viene fuori. Non ostacolare o limitare persone con intuito e coraggio.
(*Incluso nell'opinione*)

Il resoconto del suggerimento del Think Tank prende una prospettiva molto positiva e mette una forte enfasi sull'innovazione. Quel resoconto è sulla strada giusta.

(Incluso nell'opinione)

Association of Parent and Patient Organisations

Patient organisations are currently faced with drug development processes that take twelve to fifteen years. If 500 people are diagnosed with ALS in the Netherlands each year and 500 die each year, this twelve to fifteen-year period is clearly inadequate. So this ten-year phase-out is actually a small shift of the problem of development, when you view it against the prospect of twelve to fifteen years. If the patient organisations could, they would certainly speed up the process of clinical research and the marketing authorisation of medicine.
(Included in the opinion)

The process of authorising and approving medicine (including the laboratory animal process) should be sped up in relation to acceptable, lower costs, and with a risk profile associated with unmet medical needs. Associated research must continue to take place in the Netherlands. Experiments involving non-human primates should therefore not be restricted in the Netherlands for the time being. *(Included in the opinion)*

TRAIN/TNO/HU University of Applied Sciences Utrecht

Something needs to be done about the infrastructure for the increased use of fresh and viable human material. An initiative has been launched to create a national supply chain for human tissue. This does not need to come at a high cost, but is more a case of ensuring proper organisation at national level.
Moreover, there is a lack of rewards and incentives to encourage organisations and individuals to do this, both in industry and in science. The introduction of a reward system, such as a "3R index", could provide encouragement to stakeholders.
(Included in the opinion)

Three R's Alternative Initiating Network (TRAIN)

It is important to not just talk about repressive measures; the sole focus is currently on replacement. There are more alternatives than simply replacing all animal procedures by 2025. The people who carry out animal procedures do so for good reasons and with results. A broader approach could be adopted, and refraining from simply pushing and repressing scientists and raising barriers would do no harm.
(Included in the opinion)

Biomedical Primate Research Centre

There is constant talk of phasing out animal procedures. It would be better to look at innovative alternatives. Naturally, this should ultimately lead to a phase-out, but it does not always need to beviewed from a negative point of view. Incentives would be a good idea.
(Included in the opinion)

Associazione di Organizzazioni di Genitori e Pazienti

Le organizzazioni dei pazienti si trovano attualmente di fronte a processi di sviluppo del farmaco che prendono dai dodici ai quindici anni. Se 500 persone sono diagnosticate con l'ALS in Olanda ogni anno e 500 muoiono ogni anno, questo periodo di dodici-quindici anni è chiaramente inadeguato. Così questi dieci anni per eliminare è veramente uno spostamento piccolo del problema dello sviluppo, quando lo consideri a confronto con la prospettiva di dodici- quindici anni. Se le organizzazioni dei pazienti potessero, esse certamente velocizzerebbero il processo di ricerca clinica e l'autorizzazione all''immissione nel mercato della medicina. *(Incluso nell'opinione)*

Il processo di autorizzare e approvare la medicina (includendo il processo con l'animale da laboratorio) dovrebbe essere velocizzato in relazione a costi accettabili e più bassi e con un profilo di rischio associato a bisogni medici insoddisfatti. La ricerca associata deve continuare ad aver luogo in Olanda. Esperimenti che coinvolgano primati non umani dovrebbe quindi non essere vietati in Olanda per il momento. *(Incluso nell'opinione)*

TRAIN/TNO/HU Università delle Scienze Applicate di Utrecht

C'è bisogno di fare qualcosa riguardo alle infrastrutture per l'aumentato uso di materiale umano fresco e vitale. Un'iniziativa è stata lanciata per creare una catena di rifornimento nazionale per il tessuto umano. Questo per accadere non necessita di alti costi, ma si tratta piuttosto di dover assicurare una propria organizzazione a livello nazionale.
Inoltre, c'è una mancanza di compensi e incentivi per incoraggiare organizzazioni e individui a fare questo, sia nell'industria sia nella scienza. L'introduzione di un sistema di compenso, come un "indice 3R", potrebbe incoraggiare gli aventi causa. *(Incluso nell'opinione)*

La rete di lavoro che introduce l'alternativa delle tre R (TRAIN)

È importante non solo parlare di misure repressive; il focus è adesso solo sulla sostituzione. Ci sono più alternative oltre al solo sostituire tutte le procedure animali dal 2025. Le persone che eseguono procedure animali lo fanno per buone ragioni e con risultati. Si potrebbe adottare un approccio più generale, e non dovrebbe creare danno astenersi dal semplice punire e reprimere scienziati e alzare barriere. *(Incluso nell'opinione)*

Centro di ricerca Biomedica sui Primati

Si discute continuamente sull'eliminare gradualmente le procedure animali. Sarebbe meglio guardare alle alternative innovative. Naturalmente, questo dovrebbe alla fine guidare ad una eliminazione, ma ciò non sempre deve essere visto da un punto di vista negativo. Incentivi sarebbero una buona idea. *(Incluso nell'opinione)*

Een Dier Een Vriend

A phase-out may not be what some want to hear, but it is where the emphasis needs to be placed. If we avoid using this term, nobody will know what to expect. It may be unpleasant for the scientists, but it is important that they know in what direction they should go.
(Included in the opinion)

NV DEC

If research quality is a key priority, effective preliminary research is essential. Are we choosing the right animal models to provide answers? Do the animal models provide answers? This is very important from an ethical point of view. This will automatically lead to fewer, but high-quality animal procedures. *(Included in the opinion)*

Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands

If we want to develop alternatives, alongside funding and regulations that make this possible, we also need a climate that allows the performance of animal procedures. Without animal procedures, we could not develop alternatives, because it would not be possible to carry out tests and make comparisons. *(Included in the opinion)*

The current policy is very long and laborious, and, on top of this, a number of rules apply in the Netherlands that are unique in Europe. As a result, the Netherlands is losing momentum and missing opportunities: companies can and do move their activities to other countries. That is not in the interest of the Dutch economy, nor of knowledge development in the Netherlands and our influence over other countries. *(Included in the opinion)*

PETA

Financing and incentives are required. It is important to not just talk about phasing out animal procedures, but also to actually do it. It would be helpful to open up the licensing process and make it transparent, via an exchange of knowledge. This would also improve public understanding of the issue.
(Included in the opinion)

Dutch Society for the Protection of Animals

Various interests and various considerations need to be taken into account. We also need to look at which parties need to engage more with one another in dialogue, in order to adopt a more transitional approach to innovation. The groups involved in this discussion are too diverse to reach an agreement and to weigh up the interests of all concerned. How can we translate the different perspectives into a shared interest?
(Included in the opinion)

Een Dier Een Vriend

Una eliminazione graduale può non essere ciò che alcuni vogliono sentire, ma è ciò su cui deve essere messa l'enfasi. Se evitiamo di usare questo termine, nessuno saprà cosa aspettarsi. Può essere spiacevole per gli scienziati, ma è importante che essi sappiano in che direzione dovrebbero andare. *(Incluso nell'opinione)*

NV DEC

Se la qualità della ricerca è una priorità chiave, la ricerca preliminare efficace è essenziale. Stiamo scegliendo i giusti modelli animali per fornire risposte? I modelli animali forniscono risposte? Questo è molto importante da un punto di vista etico. Ciò condurrà automaticamente a meno procedure animali, ma di alta qualità. *(Incluso nell'opinione)*

Nefarma: l'associazione per le medicine innovative in Olanda

Se vogliamo sviluppare alternative, oltre a finanziamenti e regolamenti che rendano questo possibile, noi abbiamo anche necessità di un clima che permetta l'esecuzione delle procedure animali. Senza le procedure animali, noi non potremmo sviluppare alternative, perché non sarebbe possibile compiere prove e fare comparazioni. *(Incluso nell'opinione)*

La politica corrente è molto lunga e laboriosa, e, in cima, un numero di regole si applicano in Olanda che sono uniche in Europa. Come risultato, l'Olanda sta perdendo il momento e mancando le opportunità: le compagnie possono spostare, e lo fanno, le loro attività in altri stati. Ciò non è nell'interesse dell'economia Olandese, né dello sviluppo delle conoscenze in Olanda e della nostra influenza su altri stati. *(Incluso nell'opinione)*

PETA

Sono richiesti finanziamenti ed incentivi. È importante non solo parlare di eliminare per gradi le procedure animali, ma anche mettersi a farlo veramente. Sarebbe utile rendere più agevole il processo di licenza e renderlo trasparente, tramite uno scambio di conoscenza. Questo migliorerebbe anche la pubblica comprensione della questione. *(Incluso nell'opinione)*

Società Olandese per la Protezione degli Animali

Si devono prendere in considerazione interessi vari e considerazioni varie. Abbiamo bisogno anche di occuparci di quali parti devono impegnarsi a dialogare l'una con l'altra, allo scopo di adottare un approccio più transizionale all'innovazione. I gruppi coinvolti in questa discussione sono troppo diversi per raggiungere un accordo e per valutare gli interessi di tutti gli interessati. Come possiamo tradurre le differenti prospettive in un interesse condiviso?
(Incluso nell'opinione)

Written input

Contract research organisations

- Regulatory animal procedures can only be phased out in an international context, at EU level. No non-animal alternatives are currently available for testing repeated exposure or reproductive effects. Banning products tested on animals would severely hinder

  a large proportion of the economy. It is not realistic to phase out regulatory animal procedures within ten years in view of the international component. *(Included in the opinion)*
- In the case of fundamental research, it is important to properly validate and substantiate the alternatives so that they can be published. Efforts should be made to combine new technologies and to refine and reduce animal procedures. *(Included in the opinion)*
- The 3Rs are extremely important for animal procedures. Focusing solely on one element, like the Netherlands is currently only focusing on replacement, will not speed up the process at an international level. Striding too far ahead and not paying enough attention to our surroundings will be counterproductive, as we will be taken less seriously. *(Included in the opinion)*
- Laboratory animal research can only be carried out with good reason and when there are no alternatives. For the development of products for animals, investigating how nature works or how certain rearing methods affect the animals, unsurprisingly, the research is carried out on the same species. In view of the direct link with the species, this type of research on animals will always exist. *(Included in the opinion)*

Netherlands Federation of University Medical Centres

- It is important that the files are also acceptable to authorities outside Europe, in connection with marketing authorisation. Investments are already being made in "innovative methods", but the road to acceptance of these mthods as a replacement for animal procedures may be long, and should be a topic for the European programma. *(Included in the opinion)*
- From the perspective of work involving animal experiments, it is evident that a great deal of preliminary work is done before an animal procedure is set up, and also that more and more scientific information is being obtained for each animal used. UMCs have relatively easy access to human material for in vitro experimental research. There is no easy way to obtain an overview of the use of other methods. That would be desirable, but depends on resources and commitment. This type of cross-institutional project would need to be admissible in subsidy policy. This is also the only way to create a harmonised strategy and to gain a more thorough insight into what is happening.

Suggerimento scritto

Organizzazioni di ricerca a contratto

- Le procedure animali regolatorie possono essere gradualmente eliminate solo in un contesto internazionale, a livello di Unione Europea. Nessuna alternativa non animale è attualmente disponibile per testare l'esposizione ripetuta e riprodurre gli effetti. Vietare prodotti testati su animali ostacolerebbe severamente una larga parte dell'economia. Non è realistico eliminare per gradi le procedure animali regolatorie entro dieci anni, vista la componente internazionale. *(Incluso nell'opinione)*
- Nel caso della ricerca di base, è importante validare propriamente e convalidare le alternative così che esse possano essere pubblicate. Sforzi dovrebbero essere fatti per combinare le nuove tecnologie e per raffinare e ridurre le procedure animali. *(Incluso nell'opinione)*
- *Le* Le 3R sono estremamente importanti per le procedure animali. Focalizzandosi solamente su un elemento, come l'Olanda si sta attualmente focalizzando solo sulla sostituzione, non velocizzerà il processo a livello internazionale. Camminare troppo avanti in anticipo e non dare abbastanza attenzione ai nostri dintorni sarà controproducente, siccome saremo presi meno seriamente. *(Incluso nell'opinione)*
- La ricerca con animali da laboratorio può essere eseguita solo con buona ragione e quando non ci sono alternative. Per lo sviluppo di prodotti per animali, investigare come funziona la natura o come certi metodi di allevamento influenzano gli animali, non c'è da stupirsi, la ricerca è eseguita sulle stesse specie. Alla luce del legame diretto tra le specie, questo tipo di ricerca sugli animali esisterà sempre. *(Incluso nell'opinione)*

Federazione Olandese dei Centri Medici Universitari

. È importante che i rapporti *(files)* siano accettabili anche alle autorità fuori dall'Europa, in connessione con l'autorizzazione al mercato. Investimenti sono già stati fatti nei "metodi innovativi", ma la strada verso l'accettazione di questi metodi come sostituzione delle procedure animali può essere lunga, e dovrebbe essere un argomento per l'programma europea. *(Incluso nell'opinione)*

- Dalla prospettiva del lavoro che coinvolge gli esperimenti animali, è evidente che un grande lavoro di accordo preliminare è fatto prima che una procedura animale sia messa a punto, e anche che sempre più informazione scientifica deve essere ottenuta da ogni animale usato. Gli UMCs hanno un accesso relativamente facile al materiale umano per la ricerca sperimentale in vitro. Non c'è un modo semplice di ottenere una supervisione dell'uso di altri metodi. Ciò sarebbe desiderabile, ma dipende dalle risorse e dall'impegno. Questo tipo di progetto inter-istituzionale necessiterebbe di essere ammissibile nella politica dei sussidi. Questo è anche il solo modo di creare una strategia armonizzata e guadagnare una più completa

(Included in the opinion)

- Improper means should not be used to achieve the reductions being sought, such as a disproportionate administrative burden, cost increases and the infringement of intellectual property rights. This could lead to a loss of competitiveness. Moving to non-European countries can place animal welfare, accountability and research quality at risk.
  (Included in the opinion)

PETA

- A number of studies have shown that animal models do not work in certain research domains. The use of animal models in research domains in which these models are not suitable has hindered progress. Animal procedures should be immediately banned in these areas.
  (Included in the opinion)
- The benefit of using animal models has not yet been critically analysed in all scientific domains. A scientific systematic review still needs to be set up with regard to the suitability of animal models in those research areas where this has not yet been done.
  (Included in the opinion)
- There are certain types of research where the added scientific value never justifies the distress caused to the animal. Some researchers have called for the introduction of a "risk threshold" or upper limit to justify animal procedures.
  (Included in the opinion)
- Eliminating the use of animal procedures for regulatory purposes for which there are alternatives and promoting the acceptance of methods currently being developed will enable the Netherlands to attempt a paradigm shift from regulatory testing to innovative, non-animal methods, and in the process become a world leader in this area.
  (Included in the opinion)
- More funding should be redirected from laboratory animal studies to the development of innovations without laboratory animals. Greater investment in innovations without laboratory animals and ambitious Dutch initiatives will allow the development of more effective and reliable methods for toxicity testing, whilst at the same time reducing animal suffering.
  (Included in the opinion)

Association of Parent and Patient Organisations

- As far as European policy on animal procedures is concerned, the European patient organisations united under the European Patients' Forum (EPF) have already declared their support for the current laws and regulations on animal procedures. In the opinion of the VSOP, the Netherlands cannot deviate from European policy. *(Included in the opinion)*
- It is very important to patient organisations and funds in the Netherlands that the doctors who treat patients and

introspezione di cosa sta succedendo. *(Incluso nell'opinione)*

- Mezzi impropri non dovrebbero essere usati per raggiungere le riduzioni che si cercano, quali uno sproporzionato onere amministrativo, aumento dei costi e la violazione dei diritti di proprietà intellettuale. Questo potrebbe condurre a una perdita di competitività. Spostarsi in stati non Europei può mettere a rischio il benessere animale, l'attendibilità e la qualità della ricerca. *(Incluso nell'opinione)*

PETA

- Vari studi hanno mostrato che i modelli animali non funzionano in certi ambiti di ricerca. L'uso di modelli animali nelle aree di ricerca in cui questi modelli non sono adatti ha ostacolato il progresso. In tali aree le procedure animali dovrebbero essere vietate immediatamente. *(Incluso nell'opinione)*
- Il beneficio di usare i modelli animali non è ancora stato analizzato criticamente in tutte le aree scientifiche. Una revisione scientifica sistematica deve ancora essere messa a punto relativamente alla idoneità dei modelli animali in quelle aree di ricerca dove questo non è ancora stato fatto. *(Incluso nell'opinione)*
- Ci sono certi tipi di ricerca dove il valore scientifico aggiunto non giustifica mai l'angoscia causata all'animale. Alcuni ricercatori hanno richiesto l'introduzione di una "soglia del rischio" o un limite superiore per giustificare le procedure animali. *(Incluso nell'opinione)*
- Eliminare l'uso di procedure animali per scopi regolatori per i quali ci sono alternative e promuovere l'accettazione di metodi che vengono attualmente sviluppati, consentirà all'Olanda di tentare un passaggio esemplare dalle prove regolatorie ai metodi innovativi senza animali, e nel processo diventare guida mondiale in quest'area. *(Incluso nell'opinione)*
- Più finanziamenti dovrebbero essere reindirizzati dagli studi su animali da laboratorio allo sviluppo di innovazioni senza animali. Più grande investimento in innovazioni senza animali da laboratorio e iniziative olandesi ambiziose permetteranno lo sviluppo di metodi più efficaci e affidabili per testare la tossicità, e allo stesso tempo ridurre la sofferenza animale. *(Incluso nell'opinione)*

Associazione delle Organizzazioni di Genitori e Pazienti

- Per quanto concerne la politica Europea sulle procedure animali, le organizzazioni di pazienti Europee unite sotto il Forum dei Pazienti Europei (EPF) hanno già dichiarato il loro supporto per le attuali leggi e regolamenti sulle procedure animali. Secondo l'opinione del VSOP, l'Olanda non può deviare dalla politica Europea. *(Incluso nell'opinione)*

researchers, with whom they often work closely in the pursuit of high-quality care, are able to pursue their medical research. Even if sometimes, at specific points, it is necessary, and even a legal requirement, to perform animal procedures for this purpose. This also applies to regulatory research into the safety and action of medicines and diagnostics. *(Included in the opinion)*	• È molto importante per le organizzazioni dei pazienti e i fondi in Olanda che i dottori che trattano pazienti e i ricercatori, con i quali essi spesso lavorano strettamente nel perseguimento di cure di alta qualità, siano in grado di proseguire la loro ricerca medica. Anche se a volte, per punti specifici, è necessario, ed è anche una richiesta legale, eseguire procedure animali per questo scopo. Ciò si applica anche alla ricerca regolatoria nella sicurezza ed azione dei farmaci e della diagnostica. *(Incluso nell'opinione)*

Sources

AltTox.org. *Table of Validated & Accepted Alternative Methods* , **http://alttox. org/mapp/table-of-validated-and-accepted-alternative-methods/**

Athena Institute for Research on Communication and Innovation in Health and Life Sciences, Faculty of Earth and Life Sciences, Vrije Universiteit Amsterdam. *Social Trend Analysis on Animal Procedures 2009, Parts A and B [Maatschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009, Deel A en B]*, 2009

Rinze Benedictus, Frank Miedema en Mark W.J. Ferguson. *Fewer numbers, better science.* Nature, Volume: 538, Pages: 453–455, 27 October 2016 **http://www.nature.com/news/ fewer-numbers-better-science-1.20858**

Bas J. Blaauboer et al. *Considering new methodologies in strategies for safety assessment of foods and food ingredients*, Food and Chemical Toxicology 91 (2016) 19-35. **http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0278691516300527**

Marcel aan de Brugh. *No more forced publications, says UMC Utrecht – Less focus on publications, and greater importance for education and society. UMC Utrecht's new approach to research. [Weg met die publicatiedwang, zegt UMC Utrecht – Minder belang aan publicaties, en grotere waarde voor onderwijs en maatschappij. Zo gaat het UMC Utrecht zijn onderzoek organiseren.]* NRC. 26 October 2016 **https://www.nrc.nl/nieuws/2016/10/26/ weg-met-die-publicatiedwang-zegt-umc-utrecht-4989341-a1528550**

S.A.M. Deleu, M.M.F. van Boxel. *Planning Study for Alternatives to Animal Testing - Part 2, Replacing, Reducing and Refining Together [Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – Deel 2, Samen vervangen, verminderen en verfijnen]*, Netherlands Knowledge Centre on Alternatives to Animal Use (NKCA), RIVM Reporting letter 380001002/2011, **http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2011/april/Programmeringsstudie_Alternatieven_voor_Dieproeven_Deel_2_Samen_vervangen_verminderen_en_verfijnen**

Think Tank on Supplementary Financing for Alternatives to Animal Procedures. *In transition! The Netherlands leads the way in innovations without laboratory animals [In transitie! Nederland internationaal toonaangevend in proefdiervrije innovaties] – opinion of the Think Tank on*

Supplementary Financing for Alternatives to Animal Procedures, commissioned by the Ministry of Economic Affairs, 2015 **https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2015/11/02/in-transitie-nederland-internationaal-toonaangevend-in-proefdiervrije-innovaties**

EURL ECVAM. *EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches,* JRC Science and Policy Report, 2015 **https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/eurl-ecvam-status-reports/eurl-ecvam-status-report-2015**

European Commission. *Seventh Report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific Purposes in the member states of the European Union*. 2013 **http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ TXT/?uri=CELEX:52013DC0859**

Frank Geels. *Technological transitions as evolutionary reconfiguration processes: a multi-level perspective and a case-study*, Research Policy, Volume 31, Issues 8–9, December 2002, Pages 1257–1274 **http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0048733302000628**

Thomas Grosveld. *Critics just have to get used to it: Top Sector policy works great! [Dat is even wennen voor criticasters: topsectorenbeleid werkt en hoe!]* 5 October 2016 **https://www.vno-ncw.nl/column/ dat-even-wennen-voor-criticasters-topsectorenbeleid-werkt-en-hoe**

Coenraad Hendriksen and Rixt Komduur. *Scientific Trend Analysis on Animal Procedures 2009 [Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009]*, Netherlands Centre for Alternatives to Animal Use (NCA), Utrecht University, 2009

Minne Heringa, Lianne de Wit, Peter Bos, Betty Hakkert. *Do current EU regulations for the safety assessment of chemical substances pose legal barriers for the use of alternatives to animal testing?*, RIVM Letter report 2014-0148, 2014 **http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/ Rapporten/2015/februari/ Do_current_EU_regulations_for_the_safety_assessment_of_ chemical_substances_pose_legal_barriers_for_the_use_of_ alternatives_to_animal_testing**

Government's view on "Alternatives to Animal Procedures" ["Alternatieven voor Dierproeven"], 2008 **https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2008/06/09/kabinetsvisie-alternatieven-voor-dierproeven/vgp-2855846b.pdf**

Marlous Kooijman. *Why animal studies are still being used in drug development – an innovation system perspective*, 2013 **https://www.tipharma.com/fileadmin/user_upload/Theses/PDF/Marlous_Kooijman_T6-301.pdf**

Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA). *Zo doende 2014 - Annual Review of Animal Procedures and Laboratory Animals published by the Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority*, **https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/jaarverslagen/2016/03/01/zo-doende-2014/zo-doende-2014.pdf**

Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA). Explanatory notes to the laboratory animal and animal procedure records 2016, 2016

Meggie Pijnappel. *Uncovering the latent clash of societal values in Dutch public policy discourse on animal-testing alternatives,* 2016

Regular Consultation Platform on Animal Procedures and Alternatives (RODA). *Response to the Analysis of the Business Case for Alternatives to Animal Procedures [Reactie op de Analyse van de Businesscase Alternatieven voor dierproeven]*. Letter dated 30 October 2014 **http://www.nkca.nl/object_binary/o5697_049-RODA-verzonden-brief-aan-Stass-EZ-met-reactie-op-rapport-Technopolis-Analyse- Businesscase.pdf**

Michel Rudolphie. *Patient, pill, and only then price [Patiënt, pil, en dan pas prijs]*, 28 September 2016, **https://www.skipr.nl/blogs/id2850-patiënt-pil-en-dan-pas-prijs.html**

Marie-Jeanne Schiffelers. *Animal Testing, 3R Models and regulatory acceptance – Technology Transition in a Risk-averse Context*, 2016

Technopolis Group. *Analysis of the Business Case for Alternatives to Animal Procedures: Exploring the opportunities to reduce laboratory animal use [Analyse Businesscase Alternatieven voor Dierproeven; Een verkenning naar de mogelijkheden van de reductie van proefdiergebruik]*. 2014 **https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2014/05/05/ analyse-businesscase-alternatieven-voor-dierproeven-een-verkenning-naar-de-mogelijkheden-van-de-reductie-van-proefdiergebruik**

R. Vonk, C. van de Laar, I. Hegger, J. Ezendam, S. Janssen, J. Hoebert. *Legal barriers for the use of alternatives to animal testing: do current EU regulations and guidelines for regulatory acceptance of medicinal products pose legal barriers?,* RIVM Letter report 2015-0084, 2015 **http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/ Reports/2015/ juli/ Legal_barriers_for_the_use_of_alternatives_to_animal_testing_ do_current_EU_regulations_and_guidelines_for_regulatory_ acceptance_of_medicinal_products_pose_legal_barriers**

World Economic Forum. *The Global Competitiveness Report 2016–2017,* **http://www3.weforum.org/docs/GCR2016-2017/05FullReport/ TheGlobalCompetitivenessReport2016-2017_FINAL.pdf**

ZonMw. *Business Case for Alternatives to Animal Procedures: "More knowledge with fewer laboratory animals" [Businesscase Alternatieven voor dierproeven: "Meer kennis met minder proefdieren".* 2010 **https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2010/11/11/ businesscase-alternatieven-voor-dierproeven-meer-kennis-met-minder-proefdieren**

ZonMw. *Benefits from the ZonMw's Replacement, Reduction and Refinement programmes: analysis period 2001-2011*. 2011 **http://www.zonmw.nl/fileadmin/documenten/Meer_Kennis_ met_Minder_Dieren/rapportage_Opbrengst_3Vs_2001-2011.pdf**

Notes

Notes currently included as an endnote

1 The "Seventh Report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the Member States of the European Union", which was published by the European Commission in 2013, presents a statistical overview of the use of laboratory animals in the EU Member States in 2011.
http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013DC0859

2 *Zo doende 2014* is the annual review of animal procedures and laboratory animals for 2014, published by the Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA)

3 The 3R principles of the Replacement, Reduction and Refinement of animal procedures were introduced in 1959 by UK scientists Russell & Burch in their book "The principles of humane experimental technique"
http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc

4 Experiments on Animals Act (Wod)
http://wetten.overheid.nl/ BWBR0003081/2014-12-18

5 Section 1.1a of the Experiments on Animals Act (Wod) defines an animal procedure as any use, invasive or non-invasive, of an animal for experimental or other purposes, with known or unknown outcome, or for educational purposes, which may cause the animal a level of pain, suffering, distress or lasting harm equivalent to, or higher than, that caused by the introduction of a needle in accordance with good veterinary practice. This includes any course of action intended, or liable, to result in the birth or hatching of an animal or the creation and maintenance of a genetically modified animal line in any such condition, including the killing of animals solely for the use of their organs, tissues or bodily fluids for a purpose specified in **Section 1c**

6 Zo doende 2014 is the annual review of animal procedures and laboratory animals for 2014, published by the Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA)

7 In its 2015 opinion "Indicators, management and utilisation of data for monitoring laboratory animal use and 3R alternatives; Part 1" the NCad stated that "the development of 3R alternatives is not always a goal in itself, but a spin-off, and is therefore not always classified as a 3R alternative. This means that information on the use of laboratory animals and 3R alternatives is extensive, is spread over a wide range of different areas of scientific research and is not always immediately visible."
http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2015/ 11/1/ncad-advies-dataopslag

Note

Note introdotte correntemente come nota finale

1 "Settimo rapporto sulla statistica sul numero degli animali usati per gli esperimenti ed altri scopi scientifici negli stati membri dell'UE", che fu pubblicato nel 2013 dalla Commissione Europea, presenta una revisione statistica dell'uso degli animali da laboratorio nei membri UE.
http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013DC0859

2 Zo doende 2014 è la revisione annuale delle procedure e degli animali da laboratorio per il 2014, pubblicato dal Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA)

3 I principi delle 3R di Rimpiazzo, Riduzione e Raffinamento delle procedure animali fu introdotto nel 1959 dagli scienziati UK Russel & Burch nel libro "The principles of humane experimental technique"
http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc

4 Legge sugli esperimenti animali (Wod)
http://wetten.overheid.nl/ BWBR0003081/2014-12-18

5 Sezione 1.1° della legge sugli esperimenti animali (Wod) definisce procedura animale ogni uso, invasivo o non invasivo, di un animale per la sperimentazione od altro scopo, con risultati conosciuti o sconosciuti, o per scopi educativi, che può causare all'animale un livello di dolore, sofferenza, angoscia, o danno permanente equivalente o superiore, a quello causato dalla introduzione di un ago in accordo ad una buona pratica veterinaria. Questo include ogni corso di azione intesa o responsabile della nascita o del fare schiudere un animale o la creazione ed il mantenimento in tali condizioni di una linea di animali geneticamente modificati, incluso l'uccidere gli animali per il solo uso dei loro organi, tessuti o fluidi corporei per uno scopo specifico nella sezione 1c

6 Zo doende 2014 è la revisione annuale delle procedure e degli animali da laboratorio per il 2014, pubblicato dal Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA

7 Nel suo opinione del 2015 "Indicatori, gestione ed utilizzo di dati per monitorare l'uso degli animali da laboratorio e le alternative 3R; parte 1" l'NCad disse che "lo sviluppo delle alternative 3R non sempre è un obiettivo di per sé, ma uno derivato, e perciò non sempre classificabile come una alternativa 3R. Questo significa che l'informazione sull'uso di animali da laboratorio e alternative 3R è ampia, sparsa su una grande varietà di aree di ricerca scientifica differenti e non è sempre immediatamente visibile- ."
http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2015/ 11/1/ncad-advies-dataopslag

8 On page 16 of her 2016 thesis "Animal Testing, 3R Models and regulatory acceptance – Technology Transition in a Risk-averse Context", Marie-Jeanne Schiffelers says that the issue of regulatory acceptance and application of 3R alternatives has many of the features of a "wicked problem". In Appendix 1 to this opinion, the term "wicked problem" is defined in the context of transitional thinking.

9 The discussion group set up by the NCad in LinkedIn in the context of this request for an opinion: "Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals" can be found here: **https://www.linkedin.com/groups/12002776**

10 In the current scientific quality assessment system, the focus is expressly on publications in highly respected scientific journals. Science in Transition is a movement from the field that is endeavouring, amongst others, to change this method of assessment. The founders of Science in Transition believe that "new checks and balances are required in the scientific system. Science must be valued for the social added value that it delivers and social stakeholders must be involved in the decisions concerning knowledge production. It is also crucial for the public to get a better understanding of how science works and what interests play a role." **http://www.scienceintransition.nl/** The university medical centre UMC Utrecht has already put this change into practice. An article in newspaper *NRC Handelsblad* describes the new method that UMC Utrecht has developed to assess research and researchers. In this new method, the creation of impact is key. **https://www.nrc.nl/nieuws/2016/10/26/weg-met-die-publicatiedwang-zegt-umc-utrecht-4989341-a1528550**

11 Bibliometrics is a scientometric branch that involves gathering quantitative data on scientific activity. It creates rankings of the number of articles that particular scientists or universities publish in a year, for example. Bibliometrics does not comment on the quality of the scientific publications as such, only on the number of publications involved. Measurements in this context include, for example, citation analysis, journal impact factor and the Hirsch index (or h-index).

12 In the context of regulatory risk assessment, amongst other things, internationally accepted innovative test methods are available for local toxicity (e.g. skin and eyes), pyrogenicity, acute oral, dermal and inhalation toxicity, dermal absorption and skin sensitisation and the mammalian erythrocyte micronucleus test. Intelligent testing strategies use a step-by-step approach that incorporates a number of different test methods.

13 Regulatory safety research (i.e. toxicity and safety tests that are required by law) includes the following tests: Acute and sub-acute, LD50, LC50; Acute and sub-acute,

8 Alla pagina 16 della sua tesi del 2016 "Test sugli animali, modelli 3R ed accettazione regolatoria- tecnologie di transizione in un contesto di rischio avverso", Marie-Jeanne Shiffelers dice che l'argomento della accettazione regolatoria e l'applicazione delle alternative 3R ha molte delle caratteristiche di un "wicked problem". Nell'appendice 1 a questa opinione il termine "wicked problem" è definito nel contesto del pensiero trasizionale.

9 Il gruppo di discussione messo a punto su Linkedin da NCad nel contesto di questa richiesta di opinione: "Verso un futuro di progresso scientifico senza l'uso di esperimenti animali si può trovare qui. **https://www.linkedin.com/groups/12002776**

10 Nell'attuale sistema di definizione della qualità, si focalizza specificatamente sulle pubblicazioni su riviste scientifiche molto rispettate. Scienza in Transizione è un movimento dal basso che si propone, tra l'altro, di cambiare tale sistema di valutazione. I fondatoti di Scienza in Transizione credono che "nuove verifiche e bilanci sono richiesti nel sistema scientifico. La scienza deve essere valutata per il valore sociale aggiunto che produce e gli aventi causa sociali devono essere coinvolti nelle decisioni che riguardano la produzione del sapere. È anche cruciale per il pubblico avere una migliore comprensione di come lavora la scienza e quali interessi entrano in gioco." **http://www.scienceintransition.nl/**. Il centro universitario di medicina UMC di Utrecht ha già messo in pratica questo cambiamento. Un articolo nel giornale *NRC Handelsblad* descrive il nuovo metodo che UMC Utrecht ha sviluppato per valutare ricerca e ricercatori. In questo nuovo metodo, la creazione di impatto è la chiave. **https://www.nrc.nl/nieuws/2016/10/26/weg-met-die-publicatiedwang-zegt-umc-utrecht-4989341-a1528550**

11 La bibliometrica è una branca della scienzometrica che coinvolge l'attività di raccolta quantitativa di dati sulla attività scientifica. Per esempio, crea classifiche dei numeri di articoli che particolari scienziati o università pubblicano annualmente. La bibliometrica non commenta la qualità delle pubblicazioni scientifiche come tali, solo il numero delle pubblicazioni coinvolte. Misure in questo contesto includono, per esempio, analisi di citazioni, fattori di impatto giornalistico e l'indice Hirsh (o h-index).

12 Nel contesto della valutazione regolatoria del rischio, tra altre cose, sono metodi di test innovativi accettati internazionalmente per tossicità locale (es. pelle e occhi), pirogenicità, tossicità acuta orale, dermatica e inalatoria, assorbimento dermico e sensibilizzazione della pelle ed il test micronucleo eritrocita mammifero. Strategie di test intelligenti usano un approccio passo dopo passo che incorpora un numero di differenti metodi di test.

13 La ricerca regolatoria scientifica (es. test di tossicità e sicurezza richiesti per legge) include i seguenti test: Acuto e

other lethal methods; Acute and sub-acute, non-lethal; Skin irritation; Skin sensitisation; Eye irritation/corrosion; Repeated dose up to 28 days; Repeated dose 29 to 90 days; Repeated dose >90 days; Carcinogenicity; Genotoxicity; Reproductive toxicity; Developmental toxicity; Neurotoxicity; Kinetics; Pharmacodynamics; Phototoxicity; Eco Acute toxicity; Eco Chronic toxicity; Eco Reproductive toxicity; Eco Endocrine activity; Eco Bioaccumulation; Eco Other; Safety test food and animal feed; Target animal safety; Other; Other efficacy and tolerance tests. This is the classification used when registering the use of laboratory animals in research, as described in the NVWA's "Explanatory notes for the registration of laboratory animals and animal procedures 2016" *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

14 If suitable prediction models are used, the risk assessment process could take a more step-by-step approach. Prediction models of this type, which are already available and applicable, but which have not yet been accepted, include, for example:
high-throughput prescreening, evidence-based assessment, quantitative structure activity relationship (QSAR), molecular toxicology for screening purposes, omics (including genomics, proteomics and metabolomics), computational toxicity and Adverse Outcome Pathways (AOP). Promising innovations for the step-by-step approach to risk assessment that are currently still being developed include, for example: organs on a chip, advanced stem cell technologies, tissue and organ constructs and systems biology (holistic approach deciphering the complexity of organisms). Use can also be made of (existing) big data, such as: high-throughput chemical screening data (US EPA ToxCast), chemical exposure data and prediction models, computational (molecular) toxicity data, including omics data, high-quality chemical structures and annotations data (EU ECHA), QSAR and 3D-QSAR data and read-across, physical chemical properties database (UNITAR, WHO), chemicals listed by associated categories of chemical and product use, clinical human data, human data from poison centres and available toolboxes (such as LRI's Ambit, OECD, etc.).

15 Within the consistency approach, use is made of a set of quality control tests (based on physicochemical, immunochemical methods and in vitro (tissue culture) methods) and of various quality control management systems, such as Good Manufacturing Practice (GMP), Quality by design (QbD) and Pharmacovigilance data. In the European Pharmacopoeia, accepted alternative test methods are described, amongst others, for vaccines against the following diseases: NewCastle disease, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, swine fever and hepatitis B. In addition, the batch safety test must be carried out on all batches of veterinary vaccines and the abnormal toxicity test must be carried out on all batches of human vaccines based on the monographs of the European Pharmacopoeia.

subacuto, LD50, LC50; Acuto e subacuto di altri metodi letali; Acuto e subacuto, non letale; Irritazione della pelle; Irritazione/corrosione oculare; Ripetute dosi fino a 28 giorni; Ripetute dosi da 29 a 90 giorni; ripetute dosi oltre 90 giorni; Carcinogenicità; Genotossicità; Tossicità riproduttiva; Tossicità di viluppo; Neurotossicità; Cinetica; Farmacodinamica; Fototossicità; tossicità eco acuta; tossicità eco cronica; tossicità eco riproduttiva; attività eco endocrina; eco bi accumulazione; eco altra; test di sicurezza per cibo ed alimentazione animale; sicurezza mirata all'animale; altro; altri test di efficacia e tolleranza. Questa è la classificazione usata quando si registra l'uso di un animale da laboratorio nella ricerca, come descritta da NVWA nelle "Note esplicative per la registrazione di animali da laboratorio e procedure 2016" *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

14 Se sono usati modelli predittivi idonei, il processo di valutazione del rischio potrebbe richiedere un approccio più passo dopo passo. Modelli predittivi di questo tipo, che sono già disponibili ed applicabili, ma che non sono ancora stati accettati, includono, ad esempio:
prescreening con ampie informazioni, valutazione basata sull'evidenza, relazione di attività strutturale quantitativa (QSAR), tossicologia molecolare per scopo di screening, omics (includendo genomica, proteomica e metabolomica), tossicità computerizzata e Percorsi di Risultati Avversi(AOP). Promettenti innovazioni per l'approccio passo a passo alla valutazione del rischio che devono ancora essere sviluppati includono, per esempio: organo sul chip, tecnologie avanzate delle cellule staminali, costruzioni di tessuti e organi e sistemi biologici (approccio olistico che decifra la complessità degli organismi). Si può anche usare la mole di dati esistenti, come; la mole dei risultati dallo screening delle sostanza chimiche (US EPA ToxCast), i dati sull'esposizione chimica e modelli predittivi, dati computazionali di tossicità (molecolare), inclusi i dati omics, strutture chimiche di alta qualità e dati annotati (EU ECHA), dati QSAR e 3D-QSAR e read-across, le banche dati delle proprietà chimiche (UNITAR, WHO), le liste dei prodotti chimici di categorie associate di uso delle sostanze e dei prodotti chimici, i dati clinici umani, dati umani dai centri veleni e dalle borse per attrezzi disponibili (come l'LRI, OECD , ecc).

15 Nell'approccio di consistenza, si fa uso di una serie di test di controllo qualità (basati su fisiochimica, metodi immunochimica ed in vitro (coltura di tessuti)) e vari sistemi di gestione del controllo qualità, come Buona Pratica di Fabbricazione (GMP), Qualità per progetto (QbD) e dati di farmacovigilanza. Nella Farmacopea Europea, sono descritti metodi alternativi accettati, tra gli altri, per i vaccini contro le seguenti malattie: malattia di NewCastle, difterite, tetano, poliomielite, febbre suina ed epatite B. In aggiunta, il test di sicurezza del lotto deve essere prodotto per tutti i lotti dei vaccini veterinari ed il test di tossicità abnorme deve essere fatto su tutti i lotti di vaccini umani basati sulle monografie della Farmacopea Europea

16 Regulatory batch-based release research (batch-based quality control) includes safety tests (including pyrogenicity tests), efficacy tests and other quality control tests. This is the classification used when registering the use of laboratory animals in research, as described in the NVWA's "Explanatory notes for the registration of laboratory animals and animal procedures 2016" *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

17 Fundamental scientific research includes research in the following areas: cancer, circulation and lymphoid organs, nervous system, respiratory system, gastrointestinal tract including liver, musculoskeletal disorders, immune system, urogenital system, sensory system, endocrinology and metabolism, multiple system research, ethology, animal behaviour and animal biology, other. This is the classification used when registering the use of laboratory animals in research, as described in the NVWA's "Explanatory notes for the registration of laboratory animals and animal procedures 2016" *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

18 The expectation that researching of the entire organism will remain common practice for the time being applies not only to fundamental scientific research on complex biological mechanisms but also, for example, to research involving animals in which the laboratory animal is of the same species as the target animal, and for biological field research in the field of nature conservation. However, there is potential for innovative techniques in these areas too.

19 In its 2015 advisory report "Genetically modified animals killed in stock" *("Genetisch gemodificeerde dieren in voorraad gedood")*, the NCad said that it expected that "the new innovative technology for creating GM animals, known as genome-editing, will make it possible to create a genetically engineered animal that is tailored to a specific experiment using fewer animals than is the case at the present time". The NCad also drew attention to the potential downside of this, i.e. that the use of laboratory animals could increase, amongst other reasons because genome-editing technology also makes it possible to create GM animals from other, "higher" species of animal than the mouse and the zebrafish. This could result in an increase in the use of laboratory animals, which would be at odds with society's desire for a further reduction in the use of animals in research.
http://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2015/11/26/advise-stock-animals

20 The report published in 2011 by the National Knowledge Centre on Alternatives to Animal use (NKCA): "Planning Study for Alternatives to Animal Procedures – replacing,

16 La ricerca regolatoria di rilascio basata sui lotti (controllo qualità basato sui lotti) include test di sicurezza (inclusi test di pirogenicità), test di efficacia ed altri test di controllo qualità. Questa è la classificazione usata quando si registra l'uso di animali da laboratorio nella ricerca, come descritta nelle "note esplicative per la registrazione di animali da laboratorio e procedure 2016" del NVWA *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

17 La ricerca scientifica di base include la ricerca nelle seguenti aree: cancro, organi circolatori e linfoidi, sistema nervoso, sistema respiratorio, tratto gastrointestinale incluso il fegato, disordini muscolo scheletrici, sistema immunitario, sistema urogenitale, sistema sensoriale, endocrinologia e metabolismo, ricerche sistemi multipli, etologia, comportamento e biologia animale, altro. Questa è la classificazione usata quando si registra l'uso di animali da laboratorio nella ricerca, come descritta nelle "note esplicative per la registrazione di animali da laboratorio e procedure 2016" del NVWA *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

18 L'aspettativa che la ricerca dell'intero organismo rimarrà pratica comune nel tempo si applica non solo alla ricerca scientifica di base sui meccanismi biologici complessi, ma anche, per esempio, alla ricerca che coinvolge animali nella quale l'animale da laboratorio è della stessa specie di quello campione, e per la ricerca biologica sul campo nel settore della conservazione naturalistica. Comunque c'è potenziale per innovazioni tecnologiche anche in queste aree.

19 Nel suo rapporto di consulenza del 2016 "Animali geneticamente modificati uccisi in stock" *("Genetisch gemodificeerde dieren in voorraad gedood")*, l'NCad dice che ci si aspetta che "la nuova innovazione tecnologica per creare animali GM, conosciuta come riscrittura del genoma, renderà possibile creare un animale ingegnerizzato geneticamente che sia su misura per un esperimento specifico usando meno animali di quanto si faccia oggi per lo stesso caso." L'NCad inoltre porta l'attenzione al potenziale a valle di ciò, es. che l'uso di animali da laboratorio potrebbe aumentare, oltre che per altre ragioni, per il fatto che la tecnologia dell'ingegnerizzazione del genoma rende possibile anche creare animali GM da altre, specie animali più elevate rispetto a topi e zebrafish. Questo può tradursi nell'uso di animali da laboratorio, che sarebbe in contrasto con il desiderio della società di una ulteriore riduzione nell'uso degli animali nella ricerca.
http://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2015/11/26/advise-stock-animals

20 Il rapporto pubblicato nel 2011 dal Centro Nazionale del Sapere sulle Alternative all'uso di animali (NKCA): "Studio di programmazione per le procedure alternative agli animali –rimpiazzo, riduzione e raffinamento

reducing and refining together" *("Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – Samen vervangen, verminderen en verfijnen")* defines knowledge areas in which the development and acceptance of 3R alternatives, combined with the effective promotion of implementation, are deemed to have potential.

21 Applied and translational research includes research in the following fields: Human cancers; Infectious diseases in humans; Cardiovascular diseases in humans; Diseases of the central nervous system in humans; Respiratory diseases in humans; Gastrointestinal diseases in humans, including the liver; musculoskeletal disorders in humans; Immune diseases in humans; Urogenital/reproductive disorders in humans; Sensory disorders in humans; Metabolic disorders in humans; Other human disorders; Animal diseases and disorders; Animal welfare; Diagnostics; Plant diseases; Non-prescribed (eco)toxicology; Environmental protection; Animal conservation. This is the classification used when registering the use of laboratory animals in research, as described in the NVWA's "Explanatory notes for the registration of laboratory animals and animal procedures 2016" *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

22 The NCad's 2016 advisory report "Procedures involving cats and dogs", already recommended calling upon "the AOC Council to stop the use of cats and dogs as laboratory animals in all paraveterinary courses, whilst maintaining the quality of the paraveterinary courses". **http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/9/14/ncad-advies-proeven-met-honden-en-katten**

23 Animal procedures are legally required or recommended for, amongst others, the following categories: chemicals, active ingredients of plant protection products, biocides, food additives, food contact materials, human and veterinary pharmaceutical products and genetically modified plants and animals. The number of prescribed animal procedures varies according to the category of substance, exposure and,
in the case of chemicals, production volumes as well.

24 Since the human genome was mapped in the Human Genome Project, scientific toxicological research has taken off. The vision and strategy of the Environmental Protection Agency (EPA) in the US in particular, with regard to regulatory toxicity research in the 21st century, has triggered a scientific movement (in the Netherlands also) that focuses on innovations for a new approach to the risk assessment process and risk policy.

25 When validating 3R methods, ECVAM uses the OPINIONE network, which assesses whether a proposed 3R test meets the regulatory requirements, and it uses ESAC for the independent peer review **https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/**

insieme"*("Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – Samen vervangen, verminderen en verfijnen")* definisce le aree del sapere nelle quali lo sviluppo e l'accettazione delle alternative 3R, combinate con la effettiva promozione di sviluppo, sono considerate avere una potenzialità.

21 La ricerca applicata e traslazionale include ricerca nei seguenti campi: malattie infettive negli umani; malattie cardiovascolari negli umani; malattie del sistema nervoso centrale negli umani; malattie respiratorie negli umani; malattie gastrointestinali negli umani, incluso il fegato; disordini muscolo scheletrici negli umani; malattie immunitarie negli umani; disordini metabolici negli umani; disordini urogenitali e riproduttivi negli umani; disordini sensoriali negli umani; altri disordini umani; malattie e disordini animali; benessere animale; diagnostica; malattia delle piante; eco tossicologia non prescritta; protezione ambientale; conservazione animale. Questa è la classificazione usata quando si registra l'uso di animali da laboratorio nella ricerca, come descritta nelle "note esplicative per la registrazione di animali da laboratorio e procedure 2016" del NVWA *("Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2016").*

22 Il rapporto di consulenza del 2016 dell'NCad "Procedure che coinvolgono cani e gatti", già raccomandò di richiamare "il Consiglio dell'AOC di fermare l'uso di gatti e cani come animali da laboratorio in tutti i corsi paraveterinari, mantenendo la qualità dei corsi paraveterinari" **http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/9/14/ncad-advies-proeven-met-honden-en-katten**

23 Le procedure animali sono per legge richieste o raccomandate, tra gli altri, per le seguenti categorie: sostanze chimiche, ingredienti attivi per la protezione delle piante; biocidi, additivi alimentari, materiali a contatto col cibo, prodotti parafarmaceutici per umani e animali e piante e animali geneticamente modificati. Il numero delle procedure animali prescritte varia secondo la categoria della sostanza, l'esposizione e, in caso di sostanze chimiche, anche volume di produzione.

24 Da quando il genoma umano fu mappato nel Progetto Genoma Umano, la ricerca scientifica tossicologica è decollata. La visione e strategia della Enviromental Protection Agency (EPA) negli USA in particolare, relativamente alla ricerca regolatoria tossicologica nel 21° secolo, ha innescato un movimento scientifico (anche nei Paesi Bassi) che si concentra sulle innovazioni per un nuovo approccio al processo di valutazione del rischio e alla politica del rischio.

25 Quando si validano i metodi 3R, ECVAM usa la rete OPINIONE, che valuta se un test 3R proposto rispetta le richieste regolatorie, e usa ESAC per la revisione indipendente tra pari. **https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/**

26 In its advisory report "Indicators, management and utilisation of data for monitoring laboratory animal use and 3R alternatives, Part 1" *("Indicatoren, beheer en benutting van gegevens voor monitoren van proefdiergebruik en 3V-alternatieven; deel 1")*, the NCad recommends the creation of a data warehouse in which all the information on animal procedures and 3Rs that is available to the government is made accessible as open data. **http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/ rapport/2015/11/1/ncad-advies-dataopslag**

27 The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) is a collaboration between the European Commission, European trade associations and companies from seven industry sectors, and aims to pool knowledge and resources to accelerate the development, validation and acceptance of alternative approaches to animal use in regulatory testing. The overall aim is the replacement, reduction and refinement (3Rs) of animal use in regulatory testing. **https://ec.europa.eu/growth/ sectors/chemicals/epaa_nl**

28 The Access to Medicine Index has been published every two years since 2008 and is funded by the Bill & Melinda Gates Foundation and the British and Dutch governments. It ranks pharmaceutical companies in terms of their efforts to improve the availability and accessibility of medicines in developing countries in a transparent, independent way. **http://www.accesstomedicineindex.org/** One of the results of the Faster from Innovation to Humans *("Sneller van Innovatie naar Mens (SLiM)")* project, which was funded in collaboration with the Ministry of Economic Affairs, was a draft proposal for an international benchmark for the implementation of 3R methods. This stated, amongst other things, that "3R development and application is an important component of the policy on Corporate Social Responsibility (CSR). Here lie opportunities for both businesses and knowledge institutions." It should subsequently be investigated "whether funding is available for a feasibility study with regard to an international reference framework (along the lines of the Access to Medicine Index)". **http://www.innovativetesting.nl/slim**

29 The "One Health" principle is defined as follows: "The One Health concept is a worldwide strategy for expanding interdisciplinary collaborations and communications in all aspects of health care for humans, animals and the environment. The synergism achieved will advance health care for the 21st century and beyond by accelerating biomedical research discoveries, enhancing public health efficacy, expeditiously expanding the scientific knowledge base, and improving medical education and clinical care. When properly implemented, it will help protect and save untold millions of lives in our present and future generations." Source: Kaplan et al., The brewing storm Monograph about One Medicine – One Health concept.

26Nel suo rapporto di consulenza "Indicatori, gestione ed utilizzo dei dati per monitorare l'uso degli animali da laboratorio e le alternative 3R, Parte 1" *("Indicatoren, beheer en benutting van gegevens voor monitoren van proefdiergebruik en 3V-alternatieven; deel 1")*, l'NCad raccomanda la creazione di una banca dati in cui siano rese disponibili come dati aperti tutte le informazioni sulle procedure animali e 3R che siano disponibili al governo. **http://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/ rapport/2015/11/1/ncad-advies-dataopslag**

27 Il partenariato Europeo per l'Approccio alle Alternative ai test sugli Animali (EPAA) è una collaborazione tra la Commissione Europea, le associazioni Europee e le società di commercio da sette settori industriali, ed ha lo scopo di mettere in comune conoscenze e risorse per accelerare lo sviluppo, la validazione e la accettazione degli approcci alternativi all'uso di animali nei test regolatori. L'obiettivo generale è il rimpiazzo, la riduzione e il raffinamento (3R) dell'uso di animali nei test regolatori **https://ec.europa.eu/growth/ sectors/chemicals/epaa_nl**

28 L'indice di acceso alla medicina è stato pubblicato ogni 2 anni dal 2008 ed è finanziato dalla fondazione Bill&Melinda Gates e dai governi Inglese e Olandese. Classifica le società farmaceutiche in termini dei loro sforzi di migliorare la accessibilità e disponibilità delle medicine nei paesi in via di sviluppo in modo trasparente e indipendente. http://www.accesstomedicineindex.org. Uno dei risultati del progetto Più in fretta dalle innovazioni agli umani *("Sneller van Innovatie naar Mens (SLiM)")*, che fu fondato in collaborazione con il Ministero degli Affari Economici, fu una bozza di proposta per un tavolo di confronto internazionale per implementare i metodi 3R. Questo stabilisce, tra le altre cose, che lo sviluppo e l'applicazione delle 3R è una componente importante della politica sulla Responsabilità Sociale Corporativa (CSR). Qui giacciono le opportunità per le istituzioni sia di lavoro che di sapere". Dovrebbe essere poi investigato "se sia disponibile il finanziamento per uno studio di fattibilità relativo ad una struttura internazionale di riferimento (secondo le linee dell'Indice di Acceso alla Medicina). **http://www.innovativetesting.nl/slim**

29 Il principio "Una salute" è definito come segue: "il concetto Una Salute è una strategia mondiale per espandere collaborazioni interdisciplinari e comunicazioni in tutti gli aspetti della cura della salute umana, animale e dell'ambiente. Il sinergismo ottenuto raggiunto farà avanzare la cura della salute nel 21° secolo ed oltre accelerando le scoperte della ricerca biomedica, il sapere di base, e migliorando l'educazione medica e la cura clinica. Quando correttamente migliorato, aiuterà a proteggere e salvare indicibili milioni di vite nella presente e nelle future generazioni." Fonte Kaplan e altri
The brewing storm Monograph about One Medicine – One Health concept.
http://www.izs.it/vet_italiana/2009/45_1/9.pdf .

http://www.izs.it/vet_italiana/2009/45_1/9.pdf In the Netherlands, there is a One Health Portal, a digital platform designed to facilitate the sharing of human-veteri- nary information and collaboration. Target groups include vets, doctors, people working in human and veterinary knowledge institutions and other professionals working in the field of zoonoses or the risks thereof. http://www.onehealth.nl/

In olanda vi è un portale One Health, una piattaforma digitale progettata per lo scambio di informazioni e la collaborazione umana –veterinaria. I gruppi obiettivo includono veterinari, dottori, persone che lavorano in istituzioni di sapere veterinario ed umano ed altri professionisti che lavorano nel campo delle zoonosi e del rischio connesso. **http://www.onehealth.nl/**

30 By way of comparison, reference can be made to the Agreement on Energy for Sustainable Growth, which was concluded in 2013 between more than 40 organisations. "Together, they are working towards making our society and economy sustainable. The signatories to the agreement have committed to a saving in energy consumption over the next few years of an average of 1.5% annually; a 100 petajoule saving in energy by 2020; an increase in the proportion of energy generated from renewable sources to 14% by 2020 and to 16% by 2023; and at least 15,000 additional full-time jobs." The progress of the agreements under the Agreement on Energy for Sustainable Growth can be followed online. http://www.energieakkoordser.nl/

30 Per scopo di comparazione, si può far riferimento all'Accordo sulla Crescita dell'Energia Sostenibile, che fu concluso nel 2013 tra più di 40 organizzazioni. "Insieme, stanno lavorando per rendere la nostra società ed economia sostenibili. I firmatari dell'accordo si impegnano a risparmi nel consumo di energia nei prossimi anni ad una media dell'1,5% annuale; un risparmio nell'energia di 100 petajoule per il 2020; un aumento della percentuale di energia generata da fonti rinnovabili del 14% nel 2020 e del 16% nel 2023; ed almeno 15 000 posti di lavoro a tempo indefinito. Il procedere degli accordi sotto l'Accordo sull'Energia per una Crescita Sostenibile può essere seguito on line **http://www.energieakkoordser.nl/**

31 One example of how an individual patient used social media and crowdfunding to make treatments available is the "Help Boaz Op de Been" (help Boaz back on his feet) campaign: http://opdebeen.nl/

31 Un esempio di come un singolo paziente ha usato i social media e la ricerca fondi per rendere un trattamento disponibile è la campagna "Help Boaz Op de Been" (aiuta Boaz a tornare in piedi) : **http://opdebeen.nl/**

32 On 15 September 2016, in a letter to the Minister for Agriculture, the Dutch Association of Parent and Patient Organisations (VSOP), on behalf of 16 patient organisations and health funds, said that it wanted to actively engage with and collaborate with the government and the relevant bodies in the promotion of innovations without laboratory animals, the reduction or harmonisation of legislation and regulations and the risk management process. It also said that it was crucial to Dutch patient organisations and health funds that "the doctors who treat patients and researchers, with whom they often collaborate intensively in an effort to ensure high-quality care, are able to pursue their medical research. Even if sometimes, at specific points, it is necessary, and even a legal requirement, to perform animal procedures for this purpose. This also applies to regulatory research into the safety and action of medicines and diagnostics." http://www.vsop.nl/vsop/media/upload/pages/file/Nieuws/Zorgen_tav_beleidsvoornemens_ter_zake_ dierproeven.pdf During the public consultation relating to this request for opinion, the VSOP also stressed the importance of the rapid licensing of promising innovative methods of treatment (see Appendix 6).

32 Il 15 Settembre 2016, in una lettera al Ministro per l'Agricoltura, l'Associazione Olandese delle organizzazioni dei parenti e dei pazienti (VSOP), in nome di 16 organizzazioni di pazienti e di fondi salute, ha detto che voleva impegnarsi attivamente in una collaborazione col governo e i relativi organismi nella promozione di innovazione senza l'uso di animali da laboratorio, nella riduzione e armonizzazione delle leggi e dei regolamenti e nel processo di gestione del rischio. Ha detto anche che era cruciale per le organizzazioni di pazienti e fondi salute Olandesi che "i dottori che trattano pazienti e i ricercatori, coi quali collaborano spesso intensivamente nello sforzo di garantire una cura di alta qualità, sono in grado di perseguire la loro ricerca medica. Anche se talvolta, su specifici punti, è necessario, e anche una imposizione legale, eseguire procedure animali a questo scopo. Ciò si applica anche alla ricerca regolatoria nella sicurezza ed azione delle medicine e della diagnostica." http://www.vsop.nl/vsop/media/upload/pages/file/Nieuws/Zorgen_tav_beleidsvoornemens_ter_zake_ dierproeven.pdf. Durante la consultazione pubblica relativa alla richiesta di un'opinione, il VSOP sottolineò anche l'importanza di una emissione rapida di licenze dei metodi innovativi che promettevano un trattamento. (vedi Appendice 6).

33 In this article, the Dutch Cancer Society, KWF Kankerbestrijding, discusses the issue of expensive medicines: https://www.skipr.nl/blogs/id2850-patiënt-pil-en-dan- pas-prijs.html

33 in questo articolo, La Società Olandese per il Cancro, KWF Kankerbestrijding, ha discusso l'argomento delle medicine costose. **https://www.skipr.nl/blogs/id2850-patiënt-pil-en-dan- pas-prijs.html**

34 The Dutch Society for the Replacement of Animal

34 La Società Olandese per il Rimpiazzo del Test sugli Animali ha recentemente iniziato proattivamente l'uso della

Testing has recently started proactively using crowdfunding in its campaigns for non-animal research methods. This allows the public to help fund specific research into non-animal research methods. **https://www.proefdiervrij.nl/crowdfunding/**

raccolta fondi [mediante crowdfunding] nelle sue campagne per i metodi ricerca senza animali. Ciò permette alla gente di aiutare a finanziare specifici progetti nella ricerca con metodi senza animali. **https://www.proefdiervrij.nl/crowdfunding/**

35 The Innovative Medicines Initiative (IMI) is Europe's largest public-private partnership for acceleration of the development of better and safer medicines for patients. It sets up joint research projects and builds networks to encourage innovation in the pharmaceutical industry. IMI is an initiative of the European Union and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, EFPIA. **https://www.imi.europa.eu/**

35 L'Iniziativa di Medicina Innovativa (IMI) è la più grande collaborazione pubblico-privato Europea per accelerare lo sviluppo di medicine migliori e più sicure per i pazienti. Mette a punto progetti congiunti di ricerca e costruisce una struttura per incoraggiare l'innovazione nell'industria farmaceutica. IMI è una iniziativa dell'Unione Europea e della Federazione Europea delle Industrie Farmaceutiche ed Associazioni, EFPIA **https://www.imi.europa.eu/**

36 Back in 2008, the government's vision on alternatives to animal procedures *(Kabinetsvisie Alternatieven voor Dierproeven)* stated that government policy on 3R alternatives at that time was generally inadequate due to its fragmented nature and minimal effective support. It also referred to "insufficient transfer of knowledge and information between the different fields of research and research institutions". The government's intention at the time was to take greater control of the situation by making the knowledge of this field more coherent in terms of both content and organisation (by setting up an Interdepartmental Steering Group and Work Group on Alternatives to Animal Procedures). In this context, it planned to assume a steering, communicational, regulatory and monitoring role. **https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2008/06/09/kabinetsvisie- alternatieven-voor-dierproeven/vgp-2855846b.pdf**

36 Indietro nel 2008, la visione del governo sulle alternative alle procedure animali *Kabinetsvisie Alternatieven voor Dierproeven* stabilì che la politica del governo sulle alternative 3R era all'epoca generalmente non adeguata a causa della sua natura frammentaria e supporto effettivo minimale. Riportò anche "Insufficiente trasferimento di sapere e informazione tra i diversi campi di ricerca e istituzioni di ricerca". L'intenzione del governo all'epoca era di prendere maggior controllo della situazione rendendo il sapere di questo settore più coerente in termini sia di contenuto che di organizzazione (mettendo su un gruppo di Guida Interdipartimentale e uno di lavoro sulle Procedure Alternative agli Animali). In tale contesto, programmò di assumere un ruolo di guida, comunicazionale, regolatorio e di monitoraggio. https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/kamerstukken/2008/06/09/kabinetsvisie- alternatieven-voor-dierproeven/vgp-2855846b.pdf

37 The National Science Programma includes the research questions that science will focus on over the next few years. The Knowledge Coalition developed the National Science Programma on the government's behalf. The Knowledge Coalition consists of the research universities (VSNU), the universities of applied sciences (VH), the university medical centres (NFU), the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW), the Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), the Confederation of Netherlands Industry and Employers (VNO-NCW), the Dutch Federation of Small and Medium-sized enterprises (MKB-Nederland) and the applied research institutes (TNO/TO2). On the government side, it involves the Minister for Education, Culture and Science, Jet Bussemaker; the Minister of Economic Affairs, Henk Kamp; and the State Secretary for Education, Culture and Science, Sander Dekker. **http://www.wetenschapsprogramma.nl/**

37 L'Programma Nazionale della Scienza include le questioni di ricerca che la scienza metterà a fuoco per i prossimi anni. La Coalizione del Sapere sviluppò la Programma Nazionale della Scienza per conto del governo. La Coalizione del Sapere è costituita dalle università di ricerca (VSNU), dalle università di scienze applicate (VH), dai centri medici universitari (NFU), dall'Accademia Reale Olandese di Arti e Scienze (KNAW), dall'Organizzazione Olandese per la Ricerca Scientifica, dalla Confederazione Olandese di industria e lavoratori (VNO-NCW), dalla Federazione Olandese delle Piccole e Medie Industrie (TNO/TO2). Da parte del governo, coinvolge il Ministro della Educazione, Cultura e Scienza, Jet Bussemaker; il ministro degli Affari Economici, Henk Kamp; e il Segretario di Stato per Educazione, Cultura e Scienza, Sander Dekker. **http://www.wetenschapsprogramma.nl/**

38 In 2016, the NCad published its views on how Synthesis of Evidence can help when setting up research involving animals. **http://www.ncadierproevenbeleid.nl/ adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-soe**

38 nel 2016, il NCAd ha pubblicato il suo punto di vista su come la Sintesi della Evidenza può aiutare quando si organizza una ricerca che coinvolge animali. **http://www.ncadierproevenbeleid.nl/ adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-soe**

39 For example, by the Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation, SYRCLE (http://www.syrcle.nl/), and the Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies (CAMARADES) http://www.dcn.ed.ac.uk/camarades/	39 Per esempio, dal Centro per la Revisione Sistematica per i Laboratori di Sperimentazione Animale, SYRCLE http://www.syrcle.nl/), e L'Approccio Collaborativo alle Meta-Analisi e la Revisione dei Dati Animali dagli Studi Sperimentali (CAMARADES). http://www.dcn.ed.ac.uk/camarades/

With thanks to the following experts In preparing its opinions, the NCad makes grateful use of the services of experts in the Netherlands and abroad. Stakeholders and chain partners are also consulted. The experts consulted are not co-authors of this NCad opinion, and their views on certain matters may differ from those presented by the NCad in this opinion. The following experts contributed to this advisory report: José Andringa (RVO.nl), Anne Kienhuis (RIVM), Andries van der Meer (University of Twente), Cyrille Krul (TNO/HU), Jan Hoeijmakers (ErasmusMC), Hans Clevers (Hubrecht Institute), Antoni Hendrickx (UMC Utrecht), Suzanne van den Bosch (SUSi), Eurogroup for Animals	Ringraziamenti agli esperti Nel preparare le sue opinioni, l'NCad ha fatto uso dei servigi gentilmente concessi da terzi e esperti sia in Olanda che all'estero. Sono stati consultati anche aventi causa e partner nella catena. Gli esperti consultati non sono coautori di questa opinione dell'NCad, e i loro punti di vista su alcune materie possono differire da quelli espressi dall'NCad in questa opinione. I seguenti esperti hanno contribuito a questo rapporto consultivo: José Andringa (RVO.nl), Anne Kienhuis (RIVM), Andries van der Meer (University of Twente), Cyrille Krul (TNO/HU), Jan Hoeijmakers (ErasmusMC), Hans Clevers (Hubrecht Institute), Antoni Hendrickx (UMC Utrecht), Suzanne van den Bosch (SUSi), Eurogroup for Animals.
On 9 June and 7 July, the NCad organised two workshops on the possibilities of innovation without laboratory animals, within legally required and fundamental research respectively. The workshops greatly helped the NCad in determining the direction of its opinion. A total of 28 external experts took part in these sessions, including: Bob van de Water (LACDR), Peter van Meer (CBG), Pascalle van Loo (TNO), Patricia Faasse (Rathenau Institute), Stefan Braam (Pluriomics), Marie-Jeanne Schiffelers (Utrecht University School of Governance), Janine Ezendam (RIVM), Marja Zuidgeest (Dutch Society for the Replacement of Animal Testing), Ingrid Hartgers (Ministry of Economic Affairs), Jos Kleinjans (Maastricht University), Roos Masereeuw (Utrecht University), Elly Hol (UMC Utrecht), Rita Struhkamp (ZonMw), Anton Zonneveld (LUMC), Teun de Boer (UMC Utrecht), Jaap Joles (UMC Utrecht), Christine Mummery (LUMC), Terry Vrijenhoek, Bart Faber (BPRC), Peter Olinga (University of Groningen), Wout Feitz (Radboud University Nijmegen Medical Centre) and Jan Staman (Staman Consultancy).	Il 9 giugno e il 7 luglio, il NCAD ha organizzato due workshop sulle possibilità di innovazione senza animali da laboratorio, rispettivamente nell'ambito previsto dalla legge e nella ricerca di base. I workshop hanno notevolmente aiutato l' NCAD nel determinare la direzione del suo opinione. Un totale di 28 esperti esterni ha partecipato a queste sessioni, tra cui: Bob van de Water (LACDR), Peter van Meer (CBG), Pascalle van Loo (TNO), Patricia Faasse (Rathenau Institute), Stefan Braam (Pluriomics), Marie-Jeanne Schiffelers (Utrecht University School of Governance), Janine Ezendam (RIVM), Marja Zuidgeest (Dutch Society for the Replacement of Animal Testing), Ingrid Hartgers (Ministry of Economic Affairs), Jos Kleinjans (Maastricht University), Roos Masereeuw (Utrecht University), Elly Hol (UMC Utrecht), Rita Struhkamp (ZonMw), Anton Zonneveld (LUMC), Teun de Boer (UMC Utrecht), Jaap Joles (UMC Utrecht), Christine Mummery (LUMC), Terry Vrijenhoek, Bart Faber (BPRC), Peter Olinga (University of Groningen), Wout Feitz (Radboud University Nijmegen Medical Centre) and Jan Staman (Staman Consultancy).
The LinkedIn group set up by the NCad under the name "Towards a future of scientific progress without the use of experimental animals" had 230 members on 1 October 2016. Up to that date, the following group members had provided input on the request for an opinion: Rob Janssen, Brett Lidbury, Lawrence Segal, Jos Bessems, Vera Baumans, Jens Schwamborn, Jon Richmond, Dagmar Bury, Erwin Roggen, Margreet Jonker, Katleen Hermans, Karin Gabrielson Morton, Geoff Smith.	Il gruppo LinkedIn istituito dal NCAD sotto il nome di "Verso un futuro di progresso scientifico senza l'uso di animali da laboratorio" aveva 230 membri il 1 ° ottobre 2016. Fino a tale data, i seguenti membri del gruppo hanno fornito un contributo sulla richiesta di un'opinione: Rob Janssen, Brett Lidbury, Lawrence Segal, Jos Bessems, Vera Baumans, Jens Schwamborn, Jon Richmond, Dagmar Bury, Erwin Roggen, Margreet Jonker, Katleen Hermans, Karin Gabrielson Morton, Geoff Smith.
The following experts in the field representing the community groups in the Societal Expert Group for Animal Procedures and Alternatives contributed to this advisory report:	I seguenti esperti del settore che rappresentano i gruppi comunitari del gruppo di esperti societari per le procedure di animali e alternative hanno contribuito a questo rapporto di consulenza:

Association of Laboratory Animal Science Professionals, Biomedical Primate Research Centre (BPRC), the contract research organisations, Dutch Society for the Protection of Animals, collective health funds (SGF), HU University of Applied Sciences Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Netherlands Federation of University Medical Centres (NFU), NV-DEC, PETA, Dutch Society for the Replacement of Animal Testing, TNO, TRAIN, Triskelion, Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands, Association of Parent and Patient Organisations (VSOP).	Association of Laboratory Animal Science Professionals, Biomedical Primate Research Centre (BPRC), the contract research organisations, Dutch Society for the Protection of Animals, collective health funds (SGF), HU University of Applied Sciences Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Netherlands Federation of University Medical Centres (NFU), NV-DEC, PETA, Dutch Society for the Replacement of Animal Testing, TNO, TRAIN, Triskelion, Nefarma: the association for innovative medicines in The Netherlands, Association of Parent and Patient Organisations (VSOP).
In the context of the request for an opinion, master's students from VU University Amsterdam's Management, Policy Analysis & Entrepreneurship degree programme, under the supervision of Tjard de Cock Buning and Eugen Popa, carried out a limited, qualitative exploratory poll on the views of various social groups on innovation without laboratory animals and phasing out the use of laboratory animals.	Nel contesto della richiesta di opinione, gli studenti del master di del VU VU University Amsterdam's Management, il corso di laurea imprenditorialità e analisi politica e, sotto la supervisione di Tjard de Cock Buning e Eugen Popa, ha effettuato un sondaggio esplorativo limitato, qualitativo sul punto di vista di vari gruppi sociali in materia di innovazione senza animali da laboratorio e di superamento della sperimentazione animale.

This is a publication of the Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad) P.O. Box 20401 2500 EK The Hague The Netherlands 0900 2800028 NCad@minez.nl https://english.ncadierproevenbeleid.nl/ Publication date: December 2016 Publication number: 201609EN The Netherlands National Committee for the protection of animals used for scientific purposes (NCad) was established for the protection of animals that are used for scientific purposes and for education. NCad achieves visible improvements in the Replacement, Reduction and Refinement (3 R's) of animal procedures and the ethical review thereof in order to minimise the use of laboratory animals, both nationally and internationally.	Questa è una pubblicazione del Comitato Nazionale Olandese per la protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (NCAD) P.O. Box 20401 2500 EK L'Aia Paesi Bassi 0900 2800028 NCad@minez.nl https://english.ncadierproevenbeleid.nl/ Data di pubblicazione: dicembre 2016 Numero di pubblicazione: 201609EN Il Comitato Nazionale olandese per la protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (NCAD) è stato istituito per la protezione degli animali che vengono utilizzati per scopi scientifici e per l'istruzione. NCAD raggiunge miglioramenti visibili nella sostituzione, riduzione e perfezionamento (3 R) delle procedure sugli animali e l'esame etico della stessa, al fine di ridurre al minimo l'uso di animali da laboratorio, sia a livello nazionale che internazionale.

Il documento fonte:
https://www.ncadierproevenbeleid.nl/binaries/ncadierproevenbeleid/documenten/rapport/2016/12/15/ncad-opinion-transition-to-non-animal-research/NCad+Opinion+Transition+to+non-animal+research.pdf