



22 SEP. 2015

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 90500 / 159 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie [redacted] Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde [redacted] KvK-nummer [redacted] Straat en huisnummer [redacted]
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Postbus [redacted] Postcode en plaats [redacted] IBAN [redacted] Tenaamstelling van het rekeningnummer [redacted]
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters [redacted] <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie [redacted] Afdeling [redacted] Telefoonnummer [redacted] E-mailadres [redacted]
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters [redacted] <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie [redacted] Afdeling [redacted] Telefoonnummer [redacted] E-mailadres [redacted]

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | | |
|-----------------------------|------------|---|
| (Titel) Naam en voorletters | [Redacted] | <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | [Redacted] | |
| Afdeling | [Redacted] | |
| Telefoonnummer | [Redacted] | |
| E-mailadres | [Redacted] | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > *Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6
-

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 7 - 2015 |
| Einddatum | 1 - 7 - 2018 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants.
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Plaatselijke afgifte van testosteron en alendronaat voor een sneller herstel van botbreuken en -defecten en voor het verbeteren van de verankering van botschroeven in bot.
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|------------|
| Naam DEC | [Redacted] |
| Postadres | [Redacted] |
| E-mailadres | [Redacted] |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-


6 Ondertekening


- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:


Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

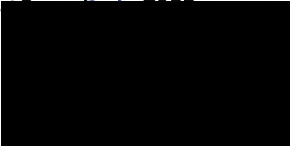
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 

Functie 

Plaats 

Datum 3 - 7 - 2015

Handtekening 



Aan: Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Datum: 21 september 2015

Betreft: Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD905002015159

Geachte heer / mevrouw,

Bijgaand de getekende aanvraag Projectvergunning Dierproeven AVD905002015159 met als titel:

Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants..

Deze aanvraag is vandaag met de beveiligde e-mailverbinding ingediend.

Met vriendelijke groet,







Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

Bone tissue is one of the most frequently used tissues for transplantation. Annually more than two million patients are treated worldwide for skeletal complications in the field of orthopedic surgery, plastic surgery, maxillofacial surgery, and neurosurgery. The use of autologous bone grafts is still considered to

be the golden standard, but there are several major disadvantages associated with this technique, for example: low availability of the transplantable tissue, postoperative morbidity and lack of functional shape of the transplant. Moreover, bone graft surgery is considered a painful procedure and usually results in (significant) blood loss. Next to autologous bone grafts, synthetic and natural bone substituting materials are commercially available in granules, blocks or injectable formulations. These materials are based on calcium phosphates (hydroxyapatite) which resemble the bone mineral which only supports bone formation, but doesn't stimulate (induce) bone formation.

Furthermore, each year there are over 6 million bone fractures reported in the U.S. alone. Approximately one third of which require internal fixation devices to help facilitate healing. Despite the use of these devices about 10-15% of the fractures heal very poorly. The development of osteo-inductive medication to improve the healing of such fractures is therefore considered a high medical need. At present, insertion of metal implants in bone is one of the most common of all surgical procedures. It is part of fracture treatment, joint replacement, and dental surgery. The success of these operations is dependent of the fixation of the implants (osseo-integration), which depends on the strength of the bone that holds them. If the bone quality is poor, surgical procedures are modified to provide sufficient mechanical fixation by adding more screws or larger devices, or by protecting the implant from mechanical loading for a considerable postoperative time to allow bone integration. Thus, if the quality of the bone holding the implant could be improved locally, e.g. by coating implants with an osteo-inductive carrier, surgical procedures would become simpler and rehabilitation would become faster. Therefore, the development of bone inducing materials is a very relevant issue in bone (fracture) healing.

Currently, there are very few therapies available to enhance bone growth to improve bone (fracture) healing and/or to improve bone integration of implants. The only product currently available to replace autologous bone grafts is Infuse from Medtronic which is based on the use of BMP-2. Due to the high costs, limited efficacy and, more recently, reported adverse events, this product is not used in The Netherlands. Recently, Shah NJ et al. (PNAS, September 2014, 12847-12852) reported the use of a thin film loaded with growth factor BMP-2 and alendronate to successfully regenerate bone defects in a rat model. Clinical studies have not yet been initiated for this combination. Regarding the use of implants, only one company has developed an implant coated with a bisphosphonate to improve bone integration of implants. This product is currently under clinical evaluation and is pending market approval (AddBIO, Sweden).

Steroidal androgens activate bone forming cells and have shown positive effects on bone mineral density (BMD) and increase bone anabolic biomarkers in clinical trials. However, despite promising results systemic use of steroidal androgens is not approved because of safety concerns, particularly due to potential cardiovascular and blood-clotting issues, prostate stimulation in men and virilizing activity in women (e.g. hirsutism, voice change, and acne). Bisphosphonates are widely used for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis and have shown to significantly reduce hip and vertebral fractures in clinical trials. Bisphosphonates have relatively low systemic exposure but a high affinity for bone mineral, thus concentrating their effects at localized regions of bone remodeling and inhibiting local osteoclast mediated bone resorption. Bisphosphonates only have a limited capacity to increase osteoblastic activity and may even inhibit bone formation at some sites. This inability to stimulate new bone formation limits the clinical benefit from bisphosphonates in patients with established bone loss where, hence, an anabolic agent would be desirable.

Considering the above, it is Osteo-Pharma's goal to develop an osteo-inductive carrier that is capable to locally enhance bone growth by simultaneously activating bone forming cells and inhibiting bone resorption cells. This will be achieved by **applying locally** a combination of a steroidal androgen (testosterone) and a bisphosphonate (alendronate) in that, due to the encapsulation in a biodegradable carrier, will be locally released to aid the bone regeneration process.

The concept of using both a steroidal androgen and a bisphosphonate has been tested in vitro at Osteo-Pharma e.g. using the mouse MC3T3 osteoblast cell line. The data obtained indicated stimulation of bone forming cells (osteoblasts) under influence of testosterone and inhibition of bone resorbing cells (osteoclasts) under influence of alendronate. Therefore, these studies indicate that our proposed combination therapy would be able to successfully accelerate bone (fracture) healing as well as to improve implant fixation. To our knowledge, no publications of a combined local treatment of both androgen and bisphosphonates in bone (fractures) have been reported. The next step will be to test the efficacy of this combination therapy in rat and rabbit animal models commonly used in bone fracture repair and for the study of (coated) implants.

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

The aim of the current project is to provide a local treatment which aids the bone (fracture) healing process, including pathological, traumatic and complicated defects and fractures and to improve osseointegration of implants. The treatment will comprise of a biodegradable polymer with a combination of testosterone and alendronate for controlled and sustained release in films and microspheres or as a coating on dental and orthopedic screws. Therefore, in vivo experimental studies will be performed in established animal models for fracture repair and implants to evaluate testosterone and alendronate dosing combinations to optimize the amount of new bone formation by means of MicroCT, histology and biomarker analyses.

Our in vitro cell culture data suggest stimulation of bone forming cells (osteoblasts) under influence of testosterone and inhibition of bone resorbing cells (osteoclasts) under influence of alendronate. Therefore, these studies indicate that our proposed combination therapy would be able to successfully accelerate bone (fracture) healing as well as improve implant fixation in in vivo experimental studies.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

Currently, there are very few therapies available to enhance bone growth to improve fracture healing and/or to improve bone integration of implants. However, these require all very demanding therapy regimens and are cost intensive. Therefore, the medical relevance is to develop a novel therapy that can be used for treatment of bone defects and fractures, in particular to accelerate bone (fracture) healing. This novel therapy is less demanding for the patient, improves the quality of life and reduces healthcare costs.

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

The project will develop a carrier material loaded with a combination of testosterone and alendronate, to aid the bone (fracture) healing process and to improve osseointegration of implants. This formulation is tested for its in vitro release characteristics as well as in cell culture systems to study the effect on osteoblast and osteoclast activity. With these in vitro data an optimal concentration of both testosterone and alendronate can be determined to achieve maximum bone regeneration. Therefore, a proof-of-principle study in rats will be performed to investigate if the acquired in vitro data can be translated into an in vivo situation. A sub-periosteal cranial study in rats will be performed to examine changes in bone turn-over by films containing an low, medium or high dose of testosterone and alendronate. A sub-periosteal study is a less invasive method to examine changes in bone biomarkers compared to a critical sized cranial defect. The doses of alendronate and testosterone are based on literature studies and in vitro data. The medium (optimal) concentration will be chosen and a 5 times lower and higher concentration will be chosen. After this proof-of-principle study, the next step is to implant films loaded with the optimal testosterone and alendronate concentrations into critical-sized cranial bone defects. The rat is the smallest animal available in which a flat critical-sized bone defect can be created and has therefore been selected as the model for these experiments. In addition, the effect of a coating containing testosterone and alendronate will be evaluated on dental and orthopedic screws. These screws will be implanted in femoral condyles of New Zealand White rabbits. Finally, a bone substitute (Demineralized Bone Matrix mixed with microspheres) will be used as a carrier for testosterone and alendronate. These implants will be placed in femoral condyles of New Zealand White rabbits as well. Due to the dimensions of the screws and the required size of a bone defect, femoral condyles of rabbits are the smallest animal model before a dog to physically allow implantation of the screws and or to fill a defect.

The first study performed will be to test various concentrations of testosterone and alendronate in the sub-periosteal rat model to determine if the optimal concentrations are used for bone regeneration purposes. (Go/No-Go). Subsequently, the rat sub-periosteal cranial defect model will be tested and rabbit studies will be initiated. For the rabbit implant and bone defect studies, the experiments will start with healthy 12 weeks old animals and if successful (Go/No-Go) will be followed by studies in the

ovariectomized (osteoporosis) model. Prior to all animal studies extensive in vitro cell culture studies have been performed to as guide for dosages to be used in the animal trials. In addition, data available from the literature will incorporated. After conducting these animal studies, bone substitutes, films and coated screws can be used in dental and orthopedic clinical studies.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

First, a proof-of-principle study in rats will be performed to investigate if the acquired in vitro data can be translated into an in vivo situation. Therefore, a sub-periosteal cranial study in rats will be performed to examine changes in bone turn-over by films containing an low, medium or high dose of testosterone and alendronate. This will be monitored by detecting biomarkers (PINP and CTx) in blood and by in vivo MicroCT analyses on the bone formation. Before collecting blood from the rats, overnight food intake should be restricted due to interference with biomarker levels. After this proof-of-principle study, the next step is to implant films loaded with the optimal testosterone and alendronate concentrations into critical-sized cranial bone defects. Besides normal healthy female rats, ovariectomized (OVX) rats whose ovaries have been removed will be used. The ovariectomized rat is generally considered a validated model to represent the most important clinical features of estrogen deficiency-induced (or postmenopausal) bone loss in adult females. It is widely used for studies relating to the prevention and treatment of osteoporosis in general as well as studies relating to the healing of osteoporotic fractures as this disease occurs predominantly in females. Therefore, rats (half of them will be ovariectomized) will be examined on their bone regeneration potential in time by means of MicroCT and biomarkers (PINP and CTx) in blood. Also, histological analyses will be performed after the end of the implantation period. In all rat experimental studies the same animals in time will be monitored with MicroCT. Therefore, less animals are needed and also less variation in the results will be expected.

Furthermore, screws will be coated with the optimal amount of testosterone and alendronate. These screws will be implanted in femoral condyles of New Zealand White rabbits and will be evaluated in time by means of torque testing, MicroCT and after the end of the implantation period by histological analyses. Finally, a bone substitute (Demineralized Bone Matrix mixed with microspheres) will be used as a carrier for testosterone and alendronate. These implants will be placed in femoral condyles of New Zealand White rabbits and will be evaluated in time by means of MicroCT and histological analysis on their bone tissue response.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

The coherence of the proposed animal experimental studies is to acquire, with an optimal concentration of both testosterone and alendronate, the optimal dose for bone regeneration. First, the efficacy of testosterone and alendronate will be determined in vivo with a sub-periosteal model in rats. These data will be the basis for subsequent studies in the rat and rabbit. With these data, critical-sized cranial defects will be treated with the optimal amount of testosterone and alendronate. Furthermore, coated screws will be implanted in femoral condyles of rabbits. Finally, a bone substitute will be implanted in femoral condyles of rabbits. If successful, these studies would qualify to be used in dental and orthopedic clinical studies.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Bone marrow collection with test surgery and MicroCT scanning of Wistar rats
2	Sub-periosteal cranial proof-of-principle study in Wistar rats
3	Critical-sized cranial defect in Wistar rats
4	Femoral condyle screw implantation in New Zealand White rabbits
5	Demineralized Bone Matrix (DBM) mixed with testosterone and alendronate loaded microspheres implanted in rabbit femoral defects
6	
7	
8	

9	
10	



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. 90500
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. [REDACTED]
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.
- | Serial number | Type of animal procedure |
|---------------|---|
| 1 | Test surgery and MicroCT scanning of Wistar rats and bone marrow collection |
- Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Ten (twelve-week old) female Wistar rats will be used to practice the surgical procedures of the sub-periosteal and cranial defects. Furthermore, blood samples will be collected to set-up the biomarker analyses and in vivo MicroCT will be performed under terminal anesthesia to evaluate the optimal parameters to successfully acquire data within the following animal experiments. Finally, bone marrow will be collected for in vitro cell culture testing.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Ten (twelve-week old) female Wistar rats will be used by two technicians next to the principal investigator to practice the surgical procedures of the sub-periosteal and cranial defects. A successful operation means that the sinus (large bloodvessel) directly below the cranium will not be hit during surgery. This is followed directly by in vivo MicroCT scanning under terminal anesthesia to evaluate the optimal parameters to acquire a standardized greyscale (when is it bone or not) for the following animal experiments. This will be performed for all 10 rats. Furthermore, blood samples will be collected to set-up the biomarker analyses. Also, bone marrow will be collected for in vitro cell culture testing of osteoblasts and osteoclasts. Experience with cranial bone defects were gained in the past by the principal investigator. (Link et al., J Biomed Mater Res A. 2013 Nov;101(11):3059-65., J Biomed Mater Res A. 2009 Aug;90(2):372-9. & Biomaterials. 2006 Oct;27(28):4941-7. Both technicians have >5 year experience with working with rat and rabbit models for bone research at MSD/Organon (Gerrits et. al., J Bone Miner Res. 2011 Dec;26(12):2886-98 & Cui et al., Nat Med. 2011 Jun;17(6):684-91). Even though both principle investigator and technicians are skilled in these animal **models no studies** have been

performed in the last 5 years.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

No statistical analysis is required to test the surgical procedures. It is estimated that the number of 10 rats would be sufficient to test the surgical procedures adequately and to reach the required level of competency.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Taking planned animal experiments in consideration, ten (twelve-week old) female Wistar rats will be used. A rat is the smallest animal available in which a flat critical-sized bone defect can be created. The age of a young adolescent has been chosen as these animals have reached their peak bone mass. Females are chosen because **one of the objectives is** to perform studies in an osteoporosis model that optimally mimics the human situation. These are generally not performed in male animals as osteoporosis predominantly occurs in women. **Such** a model will be **generated through ovariectomy (OVX)**. Once 50% loss of Bone Mineral Density (BMD) has been achieved (as determined by MicroCT analysis) the studies will be initiated.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

During the surgical procedures, anesthesia and analgesia will be applied to reduce the discomfort of the rats as much as possible. During MicroCT scanning anesthesia will also be applied.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Measures to minimise adverse effects before, during and after surgery will include heating pads to maintain the optimal body temperature of the rats.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Not applicable.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Surgery will be performed under general inhalation anesthesia. The anesthetics given (type, dosage, frequency) will be in consultation with the IvD.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

No long-term adverse effects on welfare are considered, since a continuous procedure under anesthesia within the same day will be performed. The rats will undergo a surgical procedure, meanwhile blood will be collected and consequently MicroCT scanning under terminal anesthesia will be performed.

Explain why these effects may emerge.

No long-term adverse effects on welfare are considered, since a continuous procedure under anesthesia within the same day will be performed. The rats will receive a surgical procedure, meanwhile blood will be collected and consequently MicroCT scanning under terminal anesthesia will be performed.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

No long-term adverse effects on welfare are considered, since a continuous procedure under anesthesia within the same day will be performed. The rats will receive a surgical procedure, meanwhile blood will be collected and consequently MicroCT scanning under terminal anesthesia will be performed.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Indicate the likely incidence.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Non-recovery.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

To optimize the use of these animals, additionally bone marrow of both femurs and tibias will be collected for in vitro cell culture testing of osteoblasts and osteoclasts.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. 90500
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. [REDACTED]
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.
- | Serial number | Type of animal procedure |
|---------------|--|
| 2 | Sub-periosteal cranial proof-of-principle study in Wistar rats |
- Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Twelve-week old female Wistar rats will be used to provide anabolic procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) and catabolic carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) biomarker data regarding the bone turnover during eight weeks in blood. Both biomarkers will appear in blood if new bone formation has occurred (PINP) or when bone resorption will take place (CTX) In this way, it will give supporting data regarding to bone turnover in time. Since direct bone formation will be measured with MicroCT and histology, biomarkers could serve as an important analyzing tool in future clinical trials, since MicroCT and histology in humans studies will not be possible.

Each rat will receive one film and all experimental groups consists of 3 films each (or no treatment as a neg. control or Parathyroid Hormone (PTH) injections, known to stimulate bone formation, as a pos. control. Blood will be obtained before the start of the surgery and after each two weeks during the implantation period of eight weeks. Specific ELISAs will be used to determine the serum levels of PINP and CTX. Besides these biomarkers, MicroCT data will be gathered before the start of the experiment and after two, four, six and eight weeks implantation period to assess the bone volume and bone mineral density.

	Films containing testosterone (high) and alendronate (n=3)	Films containing testosterone (medium) and alendronate (n=3)	Films containing testosterone (low) and alendronate (n=3)	Only film (n=3)	No treatment (n=3) (Neg. control)	PTH treatment (n=3) (Pos. control)
Wistar rat	PINP, CTX and MicroCT (0, 2, 4, 6 and 8 weeks)					

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Surgery will be performed under general inhalation anesthesia. To minimize postoperative pain, appropriate analgesics will be administered preoperatively and postoperatively. All anesthetics and analgesics given (type, dosage, frequency) will be **decided on** in consultation with the IvD. After anesthesia, the rats will be immobilized on their abdomen, and the skull will be washed and disinfected with iodine. To minimize pain, lidocaine will be administered onto the periosteum before incision. A longitudinal incision will be made down to the periosteum from the nasal bone to the occipital protuberance, and soft tissues will be sharp dissected to visualize the cranial periosteum. Subsequently, a midline incision will be made in the periosteum, and the periosteum will be undermined and lifted off in left and right directions on the parietal skull. Consequently, films containing testosterone and alendronate will be placed in the subperiosteal space. The periosteum will be closed using resorbable Vicryl suture material. Subsequently, the skin will be closed using resorbable Vicryl sutures. To minimize postoperative discomfort, treatment with Temgesic will be continued for 2 days postoperatively. Also, the animals will be observed for weight(loss), signs of pain, infection, and proper activity. Blood sample collection of 0.5 ml from the tail vein and MicroCT scanning (under anesthesia) will be performed after the surgery and after 2, 4, 6 and 8 weeks of implantation. Since the release of testosterone and alendronate will be limited to eight weeks, no further blood samples will be collected. Therefore, the rats will be euthanized eight weeks after surgery by an overdose of CO₂/O₂.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

In this proof-of-principle study eighteen Wistar rats will be used to evaluate if the proposed combination therapy of testosterone/alendronate can be translated into an in vivo situation. The optimal concentration will be tested next to a lower and higher concentration. These results will give an indication on the in vivo effect and if the biomarkers are measurable in blood. Therefore, an n=3 will be sufficient for this proof-of-principle study. Accordingly, these findings will be taken in consideration for the following large experimental study.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Eighteen (twelve-week old) female Wistar rats will be used. This study will be the pilot study for the next large critical-sized defect study. Therefore, the same animal species will be used as for the large critical-sized defect study. A rat is the smallest animal available in which a flat critical-sized bone defect can be created and is considered a well-established model for studying fracture repair. A mouse cranium would be too concave and would be technically challenging to operate (requires microsurgery). The age of a young adolescent has been chosen as these animals have reached their peak bone mass. Females are chosen because it also aimed to perform studies in an osteoporosis model that optimally mimics the human situation. These are generally not performed in male animals as osteoporosis predominantly occurs in women. By OVX such a model will be generated. Once 50% loss of BMD has been achieved (as determined by MicroCT analysis) the studies will be initiated.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

The films containing testosterone/alendronate were tested in in vitro cell culture studies. There, it was shown that these constructs were stimulating osteoblasts, while simultaneously inhibiting osteoclasts. Before we can test these constructs in clinical situations, it is necessary to prove in an animal model that these constructs would be a good alternative for current treatments. Bone turn-over and the behaviour of these films by exposing them into a complex environment can only be studied in animal models. In this study, rats are the lowest animal species in which we can examine the bone turn-over properly. The number of 3 rats per timepoint (18 rats in total) is sufficient for this proof-of-principle study. During the surgical procedures, anesthesia and analgesia is applied to reduce the discomfort of the rats as much as possible.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Preoperative antibiotic treatment will be given to significantly reduce, but not eliminate, the 5% risk of bacterial contamination during the surgical procedure. Aseptical techniques will be used. Still, if afterwards animals would visually suffer, for instance by >20% weight loss or show pilo-erection, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rats from the study without consultation.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Not applicable.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Surgery and MicroCT scanning (after surgery, 2, 4, 6 and 8 weeks) will be performed under general inhalation anesthesia. To minimize postoperative pain, appropriate analgesics will be administered preoperatively and postoperatively. All anesthetics and analgesics given (type, dosage, frequency) will be **decided on** in consultation with the IvD.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Possibly complications like infections or swelling could occur due to the surgical procedure, resulting in the suffering (anxiety, fear, loss of appetite) of the rats.

Explain why these effects may emerge.

Infections or swelling due to contaminants can't be completely eliminated from the operating theater. Despite all preventive microbiological procedures, even with preoperative antibiotic treatment, few (<5%) of all operations performed results in microbiological infections.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

The implanted constructs will be manufactured under GLP conditions. After producing the constructs, a final sterilization step will be performed to guarantee sterility. This will also be performed for all other equipment used in the surgical theatre. Therefore, micro-organisms will be reduced to a minimum in the surgical area.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Preoperative antibiotic treatment will be given to significantly reduce, but not eliminate, the 5% risk of bacterial contamination during the surgical procedure. Still, if afterwards animals would visually suffer, for instance by >20% weight loss or show piloerection, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rats from the study without consultation.

Indicate the likely incidence.

5%

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Moderate discomfort due to surgery (exp. groups). Minor discomfort for the control groups.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Samples and their surrounding tissue will be explanted for histological analysis. Therefore, rats will be euthanized.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	90500	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	[REDACTED]	
1.3	List the serial number and type of animal procedure.	Serial number	Type of animal procedure
		3	Critical-sized cranial defect in Wistar rats

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Eighty twelve-week old female Wistar rats will be used to provide MicroCT and histological data of bone formation up to eight weeks. Half of these rats will be ovariectomized being eight-weeks old to mimic an osteoporotic environment. These OVX-rats will be used after 4 weeks of ovariectomy, only when their body mineral density (BMD) is reduced to 50%. Else an additional 2 weeks will be added until the 50% reduction is achieved. Consequently, implants consisting of collagen sponges covered with a film containing testosterone and alendronate will be placed in a critical-sized cranial defects. The collagen sponges will serve as a guiding template for bone regeneration, which were not needed in the proof-of-principle study, since there was no critical-sized defect present. Also, films and sponges will be separately implanted in critical-sized cranial defects next to empty defects as control. The central full thickness bone defect will be drilled with a hollow trephine drill with an outer diameter of 8.0 mm to ensure an standardized defect. Each rat will receive one implant of 8 mm in diameter and all groups consist of ten implants each. Blood will be obtained before the start of the surgery and after each two weeks during the implantation period of eight weeks. Specific ELISAs will be used to determine the serum levels of PINP and CTX. Both biomarkers will appear in blood if new bone formation has occurred (PINP) or when bone resorption will take place (CTX) In this way, it will give supporting data regarding to bone turnover in time, next to the MicroCT and histological data. Besides these biomarkers, MicroCT data will be gathered before the start of the experiment and after two, four, six and eight weeks implantation period. This will be combined with histological data after eight weeks to assess the bone volume and bone mineral density.

	Collagen sponge with testosterone and alendronate film	Only film with testosterone and alendronate	Only collagen sponge	Empty defect
Wistar rats cranial defect	PINP, CTX and MicroCT (2, 4, 6 and 8 weeks) Histology (8 weeks)			
OVX-Wistar rats cranial defect				

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

To obtain ovariectomized rats, a small transverse peritoneal incision of 0.4-0.6 cm will be made with surgical scalpel on the middle part of the abdomen slightly towards right, just near to the second right nipple of the rat. The adipose tissue will be pulled away until the right uterine tube and the ovary surrounded by a variable amount of fat will be identified. The ovary and associated fat will be exteriorized by gentle retraction. The periovarian fat with the ovary will be pulled away from the incision site. After identifying the ovary and uterine horn, a suture will be performed around the area of the distal uterine horns, that will be sectioned thereafter, and the ovaries will be removed. The uterine horn is returned to the peritoneal cavity after the removal of ovaries. The wound will be closed in two layers (muscle and skin) using sterile Vicryl sutures. The procedure will be repeated for the left ovary through a similar kind of incision on the contralateral side. To minimize postoperative discomfort, analgesic treatment will be continued for 2 days postoperatively. Also, the animals will be observed for signs of pain, infection, and proper activity.

The critical-sized cranial defect surgery will be performed under general inhalation anesthesia. To minimize postoperative pain, appropriate analgesics will be administered preoperatively and postoperatively. All anesthetics and analgesics given (type, dosage, frequency) will be decided in consultation with the IvD. After anesthesia, the rats will be immobilized on their abdomen, and the skull will be washed and disinfected with iodine. To minimize pain, lidocaine will be administered onto the periosteum before incision. A longitudinal incision will be made down to the periosteum from the nasal bone to the occipital protuberance, and soft tissues will be sharp dissected to visualize the cranial periosteum. Subsequently, a midline incision will be made in the periosteum, and the periosteum will be undermined and lifted off in left and right directions on the parietal skull. To create a central full thickness bone defect in the parietal cranium, a hollow trephine drill with an outer diameter of 8.0 mm in a dental handpiece will be used. The bone defect will be carefully drilled under continuous cooling with physiologic saline, without damaging of the underlying dura. Then, the created bone segment will be carefully removed, without damaging the underlying sagittal sinus. Following insertion of collagen sponges covered with a film containing testosterone and alendronate, the periosteum will be closed using resorbable Vicryl suture material. Also, films and sponges will be separately implanted in critical-sized cranial defects next to empty defects as control. Subsequently, the skin will be closed using resorbable Vicryl sutures. To minimize postoperative discomfort, treatment with analgesics will be continued for 2 days postoperatively. Blood sample collection of 0.5 ml from the tail vein and MicroCT scanning (under anesthesia) will be performed after the surgery and after 2, 4, 6 and 8 weeks of implantation. Also, the animals will be observed for signs of pain, infection, and proper activity. The rats will be euthanized 8 weeks after surgery by an overdose of CO₂/O₂.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

In this experimental study eighty Wistar rats in total will be used to evaluate if the proposed combination therapy of testosterone/alendronate can be translated into an orthotopic critical-sized defect. A Power analysis will be performed to determine the number of animals needed per experimental group to obtain statistically trustworthy data and that it would be implausible that the effect is based on chance. Therefore, an hypothesis will set with continuous variables, which ensures that no unnecessary high numbers of rats will be used. This formula is $n=1+2C(s/d)^2$ in which the C-value is calculated with the

power ($1-\beta$) and the wanted significance level (α). When two groups (experimental versus control) will be compared (with the power of 0.8 and a significance level of 0.05) it will result in a C-value of 7.85. A Bonferroni correction will be applied if more than two groups will be compared with each other. The s- and d- values represent the estimated standard deviation (s) (e.g. 0.7) and the expected difference between the experimental and control groups (e.g. 1). This would lead to an $n=8.69$ in this example. However, the actual values will be acquired from the previously performed proof-of-principle study of appendix 2. Based on literature an $n=10$ is a well-accepted number to achieve significant differences.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Eighty (twelve-week old) female Wistar rats will be used. This number is an estimate, since the appropriate number of rats will be determined with a power analysis based on the results of the proof-of-principle study of appendix 2.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

The constructs containing testosterone/alendronate films were tested in in vitro cell culture studies. There, it was shown that these constructs were stimulating osteoblasts, while simultaneously inhibiting osteoclasts. Before we can test these constructs in clinical situations, it is necessary to prove in an animal model that these constructs would be a good alternative for current treatments. Bone turn-over and the behavior of these films by exposing them into a complex environment can only be studied in animal models. Therefore, a dose-finding study will be performed (in experiment 2) and the following studies, including the current one, will be performed in phases to reduce the amount of animals as much as possible.

In this study, rats are the lowest animal species in which we can examine the bone turn-over properly. The amount of 10 rats per timepoint (80 rats in total) is sufficient for this experimental study. During the surgical procedures, anesthesia and analgesia is applied to reduce the discomfort of the rats as much as possible.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Preoperative antibiotic treatment will be given to significantly reduce, but not eliminate, the 5% risk of bacterial contamination during the surgical procedure. A-septical techniques will be used. Still, if afterwards animals would visually suffer, for instance by >20% weight loss or show pilo-erection, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rats from the study without consultation.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Not applicable.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Surgery and MicroCT scanning (after surgery, 2, 4, 6 and 8 weeks) will be performed under general inhalation anaesthesia. To minimize postoperative pain, appropriate analgesics will be administered preoperatively and postoperatively. All anesthetics and analgesics given (type, dosage, frequency) will be in consultation with the IvD.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Possibly complications like infections or swelling could occur due to the surgical procedure, resulting in the suffering (anxiety, fear, loss of appetite) of the rats.

Explain why these effects may emerge.

Infections or swelling due to contaminants can't be completely eliminated from the operating theatre. Despite, all preventive microbiological procedures, 5% of all operations performed results in microbiological infections.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

The implanted constructs will be manufactured under GLP conditions. After producing the constructs, a final sterilization step will be performed to guarantee sterility. This will also be performed for all other equipment used in the surgical theatre. Therefore, micro-organisms will be reduced to a minimum in the surgical area.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of

humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Preoperative antibiotic treatment will be given to significantly reduce, but not eliminate, the 5% risk of bacterial contamination during the surgical procedure. Also, the sinus of the brain might be damaged during surgery, resulting in (significant) blood loss. If afterwards animals would visually suffer, for instance by >20% weight loss or show piloerection, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rats from the study without consultation.

Indicate the likely incidence.

5%.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Moderate discomfort.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Samples and their surrounding tissue will be explanted for histological analysis. Therefore, rats will be euthanized.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.
- | Serial number | Type of animal procedure |
|---------------|---|
| 4 | Femoral condyle screw implantation in New Zealand White rabbits |
- Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Twenty female New Zealand White rabbits (4-5 months) with a weight of approximately 3.5 kg will be used as experimental animals. Each rabbit will receive two screws in a trabecular bone defect as created in the left medial and right medial distal femur. In this way, forty implants will be inserted in twenty rabbits, divided into 2 experimental groups with 2 timepoints (6 and 12 weeks). All screws will receive the same manufacturing treatment, were half of the screws will contain testosterone and alendronate in their coating, while the control screws will have a blank coating. After three, six and nine weeks fluorchromes will be injected to be deposited into the matrix to visualize bone formation in time. Torque testing, MicroCT and histology will be performed after six and twelve weeks of implantation ex vivo to evaluate the screw anchoring and bone tissue response.

	Screws containing testosterone and alendronate	Only screws
New Zealand White Rabbits	Torque testing, MicroCT and Histology (6, and 12 weeks)	

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Surgery will be performed under general inhalation anesthesia. Anesthesia will be induced by an intravenous injection of Propofol and atropine, and will be maintained by ketamine/medetomidine. The anesthesia will be antagonised after surgery by Antisedan. To reduce the peri-operative infection risk, the rabbits will receive antibiotic prophylaxis (Baytril 2.5% (enrofloxacin), 5–10 mg/kg). During anesthesia, the rabbits will be immobilized on their back and the surgical areas will be shaved and disinfected with povidone-iodine. A longitudinal incision will be made down to the periosteum. Subsequently, a midline incision will be created in the periosteum. The periosteum will be undermined and lifted off the distal femora. With several burrs (with an increasing burr diameter) the defects in the femora will be drilled from the medial direction to obtain undersized cylindrical defects. After insertion of the screws, the periosteum and soft tissue will be closed using resorbable Vicryl sutures. During the implantation period, fluorochromes will be subcutaneously injected in the neck. Directly after surgery and at least two days post-operative, an NSAID (Metacam) will be given. The first injection of oxytetracycline (25 mg/kg) will be administered 3 weeks post-surgery, the mid label with alizarine complexon (30 mg/kg) will be injected 6 weeks post-surgery and the third and last label of calcein green (15 mg/kg) will be injected 9 weeks post-surgery. The rabbits will be euthanized after six and twelve weeks post-surgery by an overdose of sodium pentobarbital. Two timepoints are necessary to analyze the effect of bone formation in time and to what extent this would influence the mechanical properties (torque testing) Experience with (trabecular bone defects in) New Zealand White rabbits, including providing the animals antibiotics and final euthanasia, were gained in the past by the principal investigator. (Link et al. Biomaterials. 2008 Feb;29(6):675-82.)

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

In this experimental study twenty New Zealand White rabbits in total will be used to evaluate if the proposed combination therapy of testosterone/alendronate can be translated into an orthotopic defect. A Power analysis will be performed to determine the number of animals needed per experimental group to obtain statistically trustworthy data and that it would be implausible that the effect is based on chance. Therefore, an hypothesis will set with continuous variables, which ensures that no unnecessary high numbers of rabbits will be used. This formula is $n=1+2C(s/d)^2$ in which the C-value is calculated with the power $(1-\beta)$ and the wanted significance level (α) . When two groups (experimental versus control) will be compared (with the power of 0.8 and a significance level of 0.05) it will result in a C-value of 7.85. The s- and d- values represent the estimated standard deviation (s) (e.g. 0.7) and the expected difference between the experimental and control groups (e.g. 1). This would lead to an $n = 8.69$. The number of $n=10$ per group (two implants per rabbit, 40 implants in 20 rabbits) would therefore be chosen, since one rabbit might drop out due to infections or swelling of contaminants. Based on literature an $n=10$ is a well-accepted number to achieve significant differences.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Twenty female New Zealand White rabbits (4-5 months) with a weight of approximately 3.5 kg will be used as experimental animals. New Zealand White rabbits are a well-described model to investigate bone regeneration in a trabecular bone defect. Due to the dimensions of the screws, this is also the smallest animal model before a dog model to physically allow implantation of these screws.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

The concentration of testosterone/alendronate was tested in in vitro cell culture studies. There, it was shown that these constructs were stimulating osteoblasts, while simultaneously inhibiting osteoclasts. Before we can test screws coated with testosterone/alendronate in clinical situations, it is necessary to prove in an animal model that these screws would be a good alternative for current treatments. Bone turn-over and the behavior of these screws by exposing them into a complex environment can only be studied in animal models. Due to the dimensions of the screws, rabbits are the smallest animal species before a dog to physically allow implantation of these screws. The number of 9 rabbits per time point (20 rabbits in total) is statistically sufficient for this experimental study. During the surgical procedures, anesthesia and analgesia is applied to reduce the discomfort of the rabbits as much as possible.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

If complications such as inflammation or swelling occurs or should the animals suffer visually, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rabbits from the study without consultation.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Not applicable.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Rabbits will be housed individually due to the surgical procedures.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Surgery will be performed under appropriate anesthetics. To minimize postoperative pain analgesic medication will be given. All anesthetics and analgesics given (type, dosage, frequency) will be **decided on** in consultation with the IvD.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Possibly complications like infections or swelling could occur due to the surgical procedure, resulting in the suffering (anxiety, fear, loss of appetite) of the rabbits.

Explain why these effects may emerge.

Infections or swelling due to contaminants can't be completely eliminated from the operating theatre. Despite, all preventive microbiological procedures, 5% of all operations performed results in microbiological infections.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

The implanted constructs will be manufactured under GLP conditions. After producing the constructs, a final sterilization step will be performed to guarantee sterility. This will also be performed for all other equipment used in the surgical theatre. Therefore, micro-organisms will be reduced to a minimum in the surgical area.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Preoperative antibiotic treatment will be given to significantly reduce, but not eliminate, the 5% risk of bacterial contamination during the surgical procedure. If afterwards animals would visually suffer, for instance by >20% weight loss or would not use both paws normally, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rabbits from the study without consultation.

Indicate the likely incidence.

Not expected.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Moderate discomfort.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Samples and their surrounding tissue will be explanted for torque testing, MicroCT and histological analysis. Therefore, rabbits will be euthanized.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. 90500
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. [REDACTED]
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.
- | Serial number | Type of animal procedure |
|---------------|---|
| 5 | Demineralized Bone Matrix (DBM) mixed with testosterone and alendronate loaded microspheres implanted in rabbit femoral defects |
- Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Twenty-five female New Zealand White rabbits (4-5 months) with a weight of approximately 3.5 kg will be used as experimental animals. The samples consist of a commercially available bone filler, demineralized bone matrix (DBM), mixed with testosterone and alendronate loaded microspheres. The microspheres will degrade in time to allow a sustained release of testosterone and alendronate. Each rabbit will receive two samples in a trabecular bone defect as created in the left medial and right medial distal femur. In this way, forty implants (and 10 empty defects) will be placed in twenty-five rabbits. The empty defect will only be analyzed after 12 weeks to evaluate if the created defect will not heal spontaneously. After three, six and nine weeks fluorchromes will be injected to be deposited into the matrix to visualize bone formation in time. Blood will be obtained before the start of the surgery and after each two weeks during implantation period of twelve weeks. Specific ELISA's will be used to determine the serum levels of PINP and CTX. MicroCT and histological analysis will be performed ex vivo after six and twelve weeks of implantation to evaluate the bone tissue response. Ten implants per experimental group will be used, two implants per rabbit.

	DBM + loaded microspheres	DBM + microspheres	Empty defects
New Zealand White Rabbits	MicroCT and histology (6 and 12 weeks)		MicroCT and histology (12 weeks)

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Surgery will be performed under general inhalation anesthesia. Anesthesia will be induced by an intravenous injection of Propofol and atropine, and will be maintained by ketamine/medetomidine. The anesthesia will be antagonised after surgery by Antisedan. To reduce the peri-operative infection risk, the rabbits will receive antibiotic prophylaxis (Baytril 2.5% (enrofloxacin), 5–10 mg/kg). During anesthesia, the rabbits will be immobilized on their back and the surgical areas will be shaved and disinfected with povidone-iodine. A longitudinal incision will be made down to the periosteum. Subsequently, a midline incision will be created in the periosteum. The periosteum will be undermined and lifted off the distal femora. With several burrs (with an increasing burr diameter) the defects in the femora will be drilled from the medial direction to obtain undersized cylindrical defects. After insertion of the screws, the periosteum and soft tissue will be closed using resorbable Vicryl sutures. During the implantation period, fluorochromes will be subcutaneously injected in the neck. Directly after surgery and at least two days post-operative, an NSAID (Metacam) will be given. The first injection of oxytetracycline (25 mg/kg) will be administered 3 weeks post-surgery, the mid label with alizarine complexon (30 mg/kg) will be injected 6 weeks post-surgery and the third and last label of calcein green (15 mg/kg) will be injected 9 weeks post-surgery. The rabbits will be euthanized after six and twelve weeks post-surgery by an overdose of sodium pentobarbital. Experience with trabecular bone defects in New Zealand White rabbits were gained in the past by the principal investigator. (Link et al. Biomaterials. 2008 Feb;29(6):675-82.)

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

In this experimental study twenty-five New Zealand White rabbits in total will be used to evaluate if the proposed DBM mixed with testosterone and alendronate loaded microspheres can be translated into an orthotopic defect. A Power analysis will be performed to determine the number of animals needed per experimental group to obtain statistically trustworthy data. Therefore, an hypothesis will set with continuous variables, which ensures that no unnecessary high numbers of rabbits will be used. This formula is $n=1+2C(s/d)^2$ in which the C-value is calculated with the power (1-β) and the wanted significance level (α). When two groups (experimental versus control) will be compared (with the power of 0.8 and a significance level of 0.05) it will result in a C-value of 7.85. The s- and d- values represent the estimated standard deviation (s) (e.g. 0.7) and the expected difference between the experimental and control groups (e.g. 1). This would lead to an n = 8.69 in this example. The **number** of n=10 per group (two implants per rabbit, 50 implants in 25 rabbits) would therefore be chosen, since one rabbit might drop out due to infections or swelling due to contaminants. Based on literature an n=10 is a well-accepted number to achieve significant differences.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Twenty-five female New Zealand White rabbits (4-5 months) with a weight of approximately 3.5 kg will be used as experimental animals. New Zealand White rabbits are a well-described model to investigate bone regeneration in a trabecular bone defect. Due to the dimensions of the implants, this is also the smallest animal model before a dog model to physically allow implantation.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

The concentration of testosterone/alendronate was tested in in vitro cell culture studies. There, it was shown that these constructs were stimulating osteoblasts, while simultaneously inhibiting osteoclasts. Before we can test DBM mixed with testosterone and alendronate loaded microspheres in clinical situations, it is necessary to prove in an animal model that these implants would be a good alternative for current treatments. Bone turn-over and the behaviour of these implants by exposing them into a complex environment can only be studied in animal models. Due to the dimensions of the implants, rabbits are the smallest animal species before a dog to physically allow implantation. In this study, rabbits are the lowest animal species in which we can examine the bone turn-over properly. The amount of 9 rabbits per time point (25 rabbits in total) is sufficient for this experimental study. During the surgical procedures, anesthesia and analgesia is applied to reduce the discomfort of the rabbits as much as possible.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

If complications such as inflammation or swelling occurs or should the animals suffer visually, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rabbits from the study without consultation.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Not applicable.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Rabbits will be housed individually due to the surgical procedures.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Surgery will be performed under appropriate anesthetics. To minimize postoperative pain analgesic medication will be given. All anesthetics and analgesics given (type, dosage, frequency) will be **decided on** in consultation with the IvD.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Possibly complications like infections or swelling could occur due to the surgical procedure, resulting in the suffering (anxiety, fear, loss of appetite) of the rabbits.

Explain why these effects may emerge.

Infections or swelling due to contaminants can't be completely eliminated from the operating theatre. Despite, all preventive microbiological procedures, 5% of all operations performed results in microbiological infections.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

The implanted constructs will be manufactured under GLP conditions. After producing the constructs, a final sterilization step will be performed to guarantee sterility. This will also be performed for all other equipment used in the surgical theatre. Therefore, micro-organisms will be reduced to a minimum in the surgical area.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Preoperative antibiotic treatment will be given to significantly reduce, but not eliminate, the 5% risk of bacterial contamination during the surgical procedure. If afterwards animals would visually suffer, for instance by >20% weight loss or the rabbit would not use it both paws, then the animals can be withdrawn from the study. This will always be in consultation with bio-technicians and a veterinarian. If the responsible researchers, the laboratory animal experts and the veterinarian are not reachable, a veterinarian or bio-technician can withdraw the rabbits from the study without consultation.

Indicate the likely incidence.

5%.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Moderate discomfort.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Samples and their surrounding tissue will be explanted for histological analysis. Therefore, rabbits will be euthanized.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Vragen d.d. 25 juli 2015:

- Tekstueel en redactioneel (verduidelijking, aanvulling en onderlinge afstemming van bepaalde tekstpassages en correcte invulling van het formulier, taalgebruik in de NTS).
- Nadere toelichting van het experimental design m.b.t. de evt. daarin opgenomen beslismomenten en nadere toelichting en onderbouwing van het gebruik van het osteoporose model.
- Nadere toelichting en onderbouwing van dierexperiment #1, #2 en #3.
- Onderbouwing van de keuze voor diersoort, leeftijd en sexe.
- Toelichting m.b.t. de te gebruiken anesthetica en analgetica.
- Nadere toelichting en onderbouwing van de toe te passen huisvesting.
- Nadere toespitsing van de toe te passen HEP-criteria.
- Nadere toelichting en onderbouwing van de (maximale) aantallen dieren en van de primaire meetparameters.

Vragen d.d. 13 september 2015:

- Toelichting m.b.t. de te gebruiken anesthetica en analgetica.
- Redactioneel (verduidelijking en aanvulling van tekstpassage in de NTS).

- Datum antwoord: 1 september 2015 en 18 september 2015
- Strekking van het antwoorden: de vragen zijn naar tevredenheid beantwoord, aanvraag na aanpassing volledig en duidelijk.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t., de DEC zelf beschikt over de relevante expertise.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

- 1.** Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
- 2.** De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
- 3.** De DEC is competent om hierover te adviseren.

4. Geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project of de aanvrager.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

X uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang. Jaarlijks worden wereldwijd miljoenen patiënten behandeld vanwege uiteenlopende botproblemen. Bovendien is er als gevolg van de gemiddeld hogere leeftijd een toenemend aantal patiënten met botgenezingsproblemen als gevolg van osteoporose. Bij de behandeling van (gecompliceerde) botbreuken en -defecten wordt het gebruik van lichaamseigen botmateriaal nog steeds als de gouden standaard beschouwd. Hieraan zijn echter diverse beperkingen en complicaties verbonden. Zo is er slechts een beperkte hoeveelheid weefsel beschikbaar, het botweefsel sterft af na transplantatie en is moeilijk vorm te geven. Bovendien betekent het verkrijgen van eigen botweefsel een extra (en pijnlijke) chirurgische ingreep voor de patiënt, met het risico van meer complicaties. Er is verder geen therapie beschikbaar waardoor botdefecten en/of -breuken sneller kunnen genezen. Met dit project wordt beoogd een lokaal toe te passen dragermateriaal te ontwikkelen dat beladen is met een combinatie van testosteron en alendronaat en dat het botgenezingsproces en de integratie van implantaten zou moeten bevorderen. Het is de verwachting dat toepassing van deze therapie zal leiden tot tijd- en kostenbesparing in de gezondheidszorg en een verbeterde kwaliteit van leven voor de patiënt.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De *in vivo* experimenten worden uitgevoerd in reeds bestaande diermodellen voor dit type studies. Op basis van *in vitro* data zijn reeds aanwijzingen verkregen dat de te testen agentia inderdaad kunnen leiden tot stimulatie van botvormende cellen c.q. inhibitie van botresorberende cellen.

5. Er is in wettelijk opzicht geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De dieren ondergaan maximaal matig ongerief als gevolg van de experimentele procedures en als gevolg van mogelijke complicaties zoals ontstekingen en zwellingen. Dieren die het humane eindpunt bereiken worden uit proef genomen en geëuthanaseerd.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. Voor dit type onderzoek zijn levende dieren nodig, aangezien de complexe processen die betrokken zijn bij botvorming en -heling maar beperkt buiten het lichaam kunnen worden nagebootst. De te testen agentia zijn vooraf in vitro getest op de gewenste eigenschappen. De te gebruiken diermodellen zijn de kleinste diersoorten die geschikt zijn voor dit type onderzoek.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. De dierstudies zijn gefaseerd opgezet, waarbij tussentijdse beslismomenten zijn opgenomen. Er wordt pas begonnen aan een volgend stadium van de studie als in het voorgaande experiment goede resultaten zijn behaald. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De resultaten uit een voorgaand stadium worden ook gebruikt om het aantal benodigde dieren in de volgende studie te berekenen. Door gebruik te maken van *in vivo* Micro CT is het bovendien mogelijk om de botformatie in de loop van de tijd bij dezelfde dieren te volgen. Dit levert naast betrouwbare informatie tevens een enorme besparing op van het aantal benodigde dieren.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Daar waar van toepassing worden experimentele procedures uitgevoerd onder toepassing van adequate anesthesie en analgesie, om zoveel mogelijk ongerief te voorkomen. De dieren worden dagelijks gecontroleerd. Dieren die het humane eindpunt bereiken worden geëuthanaseerd.
Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.

10.

D

e niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op basis van de overwegingen onder bovenstaand punt C (1 t/m 9) komt de commissie tot de volgende ethische afweging.

Slecht genezende botbreuken en andere slecht genezende botdefecten vormen een belangrijk probleem in de geneeskunde. Dit project beoogt een lokaal toe te passen dragermateriaal te ontwikkelen dat beladen is met een combinatie van testosteron en alendronaat en dat het botgenezingproces en de integratie van implantaten zou moeten bevorderen. Samen met andere nieuwe ontwikkelingen op het gebied van botvervangende materialen zou dat een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de oplossing van dit probleem. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling. Naar het oordeel van de DEC dient het project dan ook een substantieel belang.

Tegenover dit substantiële belang staat het feit dat de dieren in deze experimenten matig ongerief zullen ondervinden. De commissie is er van overtuigd dat bij de dierproeven adequaat invulling gegeven zal worden aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en/of verfijning van dierproeven. Het gebruik van de dieren en het daarbij optredende ongerief is onvermijdelijk, wil men de doelstellingen kunnen realiseren. De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren.

De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

X De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD905002015159
Bijlagen
2

Datum 24 september 2015
Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 21 september 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD905002015159. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw aanvraag buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 90500

Naam instelling of organisatie: ██████████

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: ██████████

KvK-nummer: ██████████

Straat en huisnummer: ██████████

Postcode en plaats: ██████████

IBAN: ██████████

Tenaamstelling van het
rekeningnummer: ██████████

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: ██████████

Functie: ██████████

Afdeling: ██████████

Telefoonnummer: ██████████

E-mailadres: ██████████

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 juli 2015
Geplande einddatum: 1 juli 2018
Titel project: Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants
Titel niet-technische samenvatting: Plaatselijke afgifte van testosteron en alendronaat voor een sneller herstel van botbreuken en - defecten en voor het verbeteren van de verankering van bostschroeven in bot.
Naam DEC: [REDACTED]
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: DEC-advies

Ondertekening

Naam:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

[REDACTED]

Datum:

3 juli 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD905002015159
Bijlagen
2

Datum 24 september 2015
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 24 september 2015
Vervaldatum: 24 oktober 2015
Factuurnummer: 15700159

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD905002015159	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD905002015159

13 OKT. 2015

Datum
Betreft Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 21 september 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants" met aanvraagnummer AVD905002015159. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

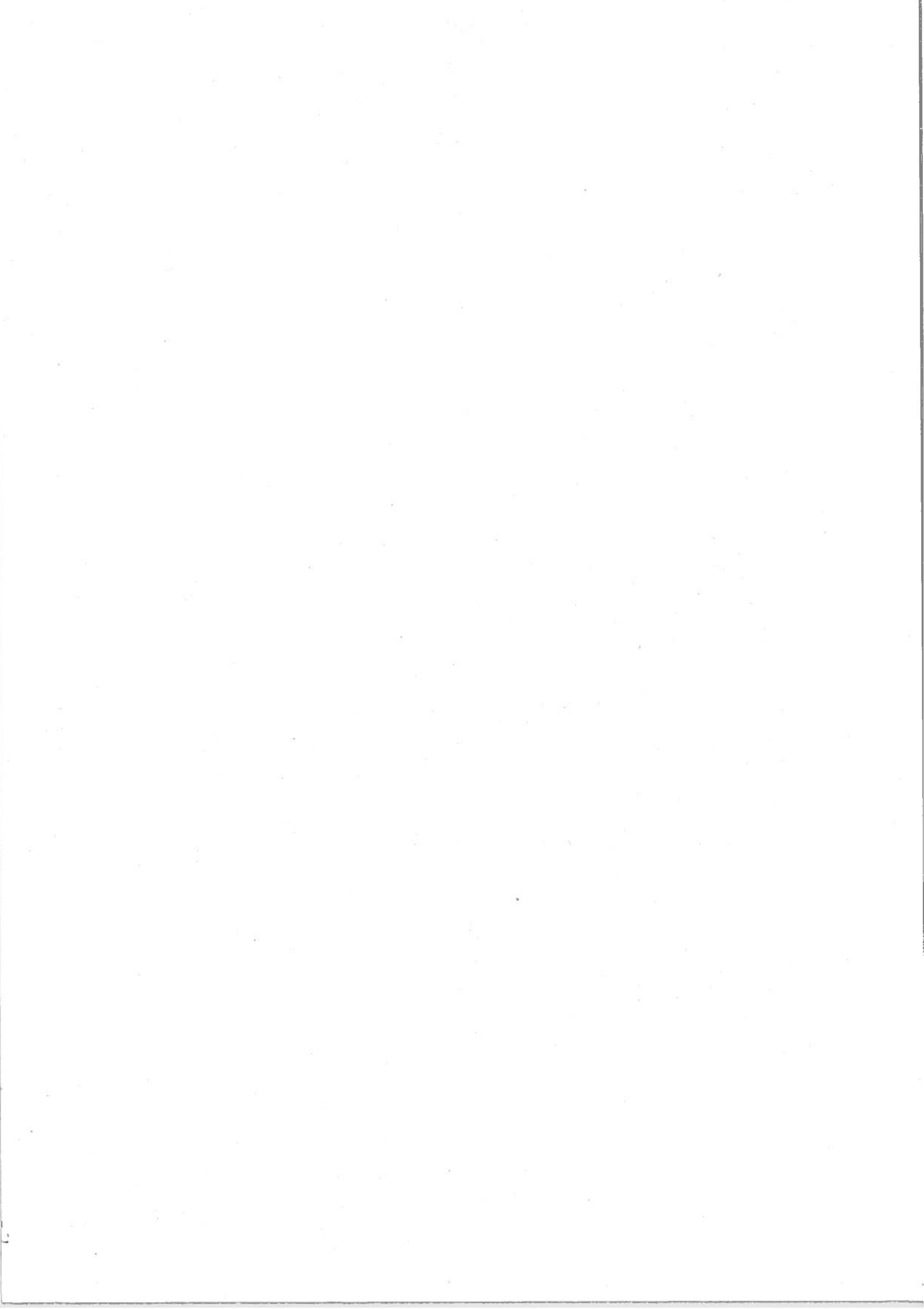
Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. U kunt met uw project "Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants" starten. De vergunning wordt afgegeven van 13 oktober 2015 tot en met 1 juli 2018. Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie [REDACTED] gevoegd. Dit advies is opgesteld op 18 september 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.



Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



Ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Vergunning
- Hiervan deel uitmakend:
 - DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: [REDACTED]

Adres: [REDACTED]

Postcode en plaats: [REDACTED]

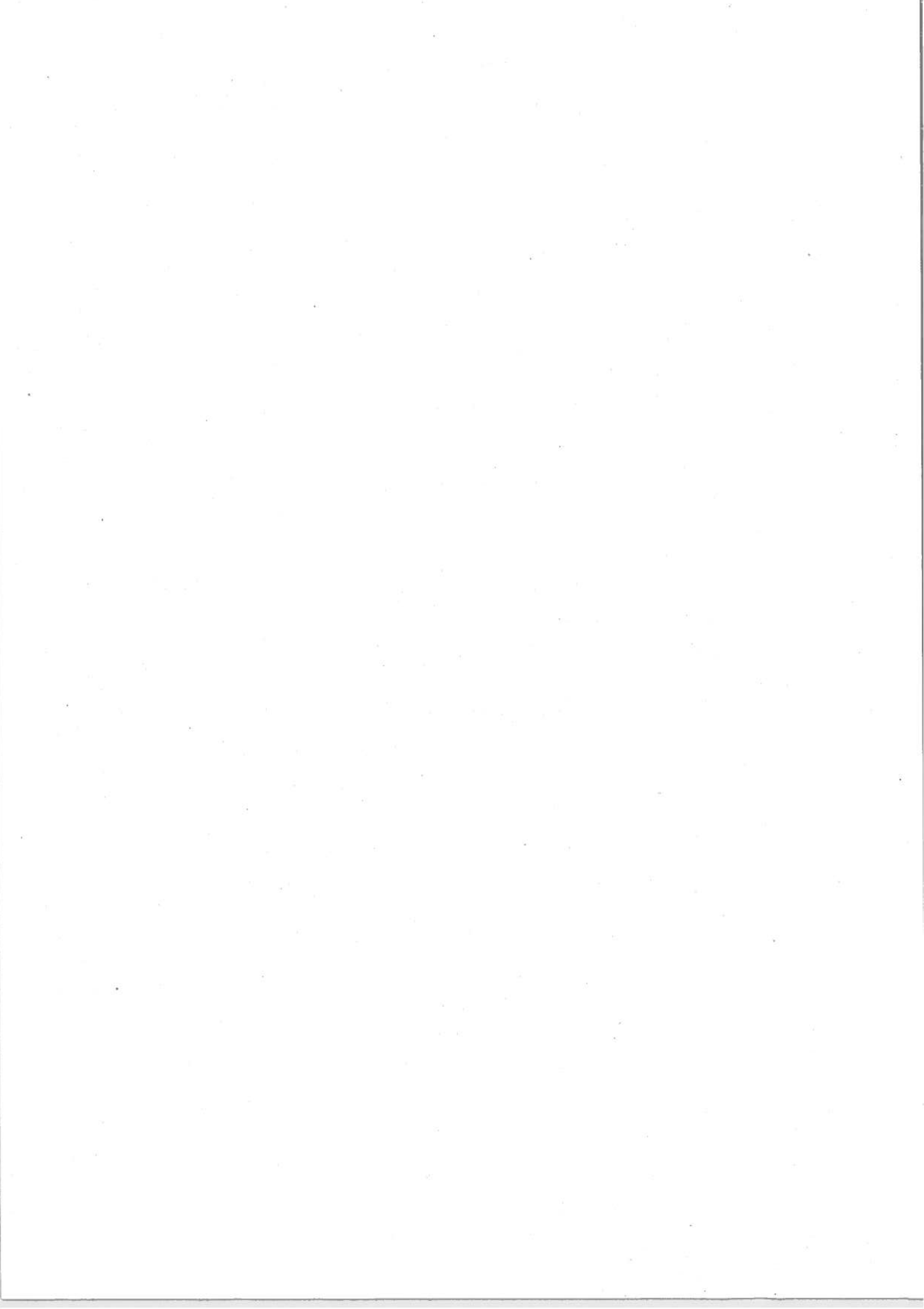
Deelnemersnummer: 90500

deze projectvergunning voor het tijdvak 13 oktober 2015 tot en met 1 juli 2018, voor het project "Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants" met aanvraagnummer AVD905002015159, volgens advies van Dierexperimentencommissie [REDACTED]

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED] Voor de uitvoering van het project is Voorzitter LvD verantwoordelijk.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 21 september 2015
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 21 september 2015;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 21 september 2015;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 18 september 2015, ontvangen op 21 september 2015.

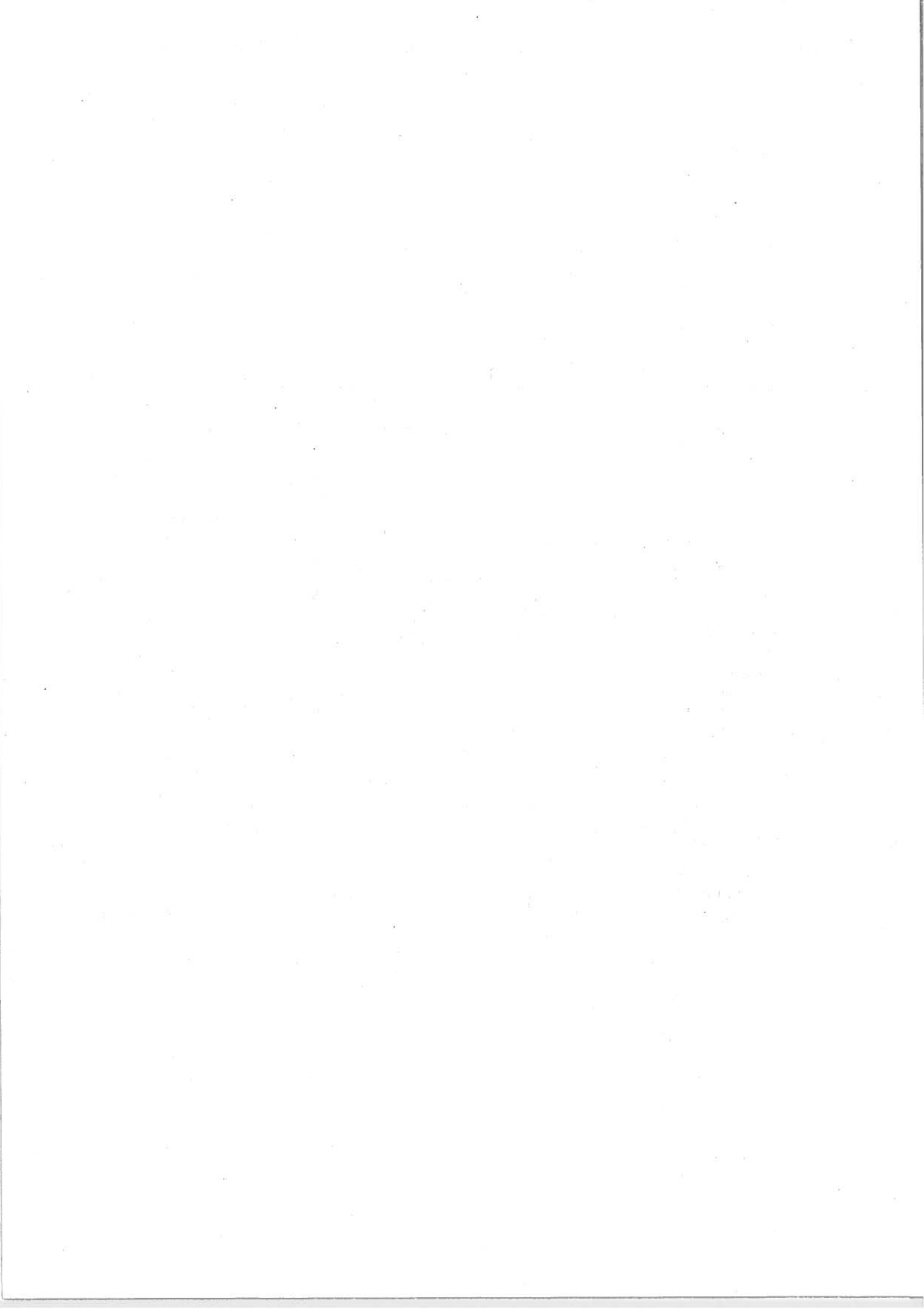


Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Test surgery and MicroCT scanning of Wistar rats and bone marrow collection	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / Wistar; vrouwelijk; 12-weeken oud	10	Terminal / non-recovery	Er worden alleen vrouwelijke ratten gebruikt, omdat het onderzoek gericht is op osteoporose, die komt vaker bij vrouwen dan bij mannen voor.
Sub-periosteal cranial proof-of-principle study in Wistar rats	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / Wistar; vrouwelijk; 12-weeken oud	18	Matig / moderate	Er worden alleen vrouwelijke ratten gebruikt.
Critical-sized cranial defect in Wistar rats	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / Wistar; vrouwelijk; 12-weeken oud	80	Matig / moderate	Er worden alleen vrouwelijke ratten gebruikt.
Femoral condyle screw implantation in New Zealand White rabbits	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) / New Zealand White; vrouwelijk; 4-5 maanden oud	20	Matig / moderate	Er worden alleen vrouwelijke konijnen gebruikt.
Demineralized Bone Matrix (DBM) mixed with testosterone and alendronate loaded microspheres implanted in rabbit femoral defects	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) / New Zealand White; vrouwelijk; 4-5 maanden oud	25	Matig / moderate	Er worden alleen vrouwelijke konijnen gebruikt.

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wod zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat eventuele go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.



Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier



niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

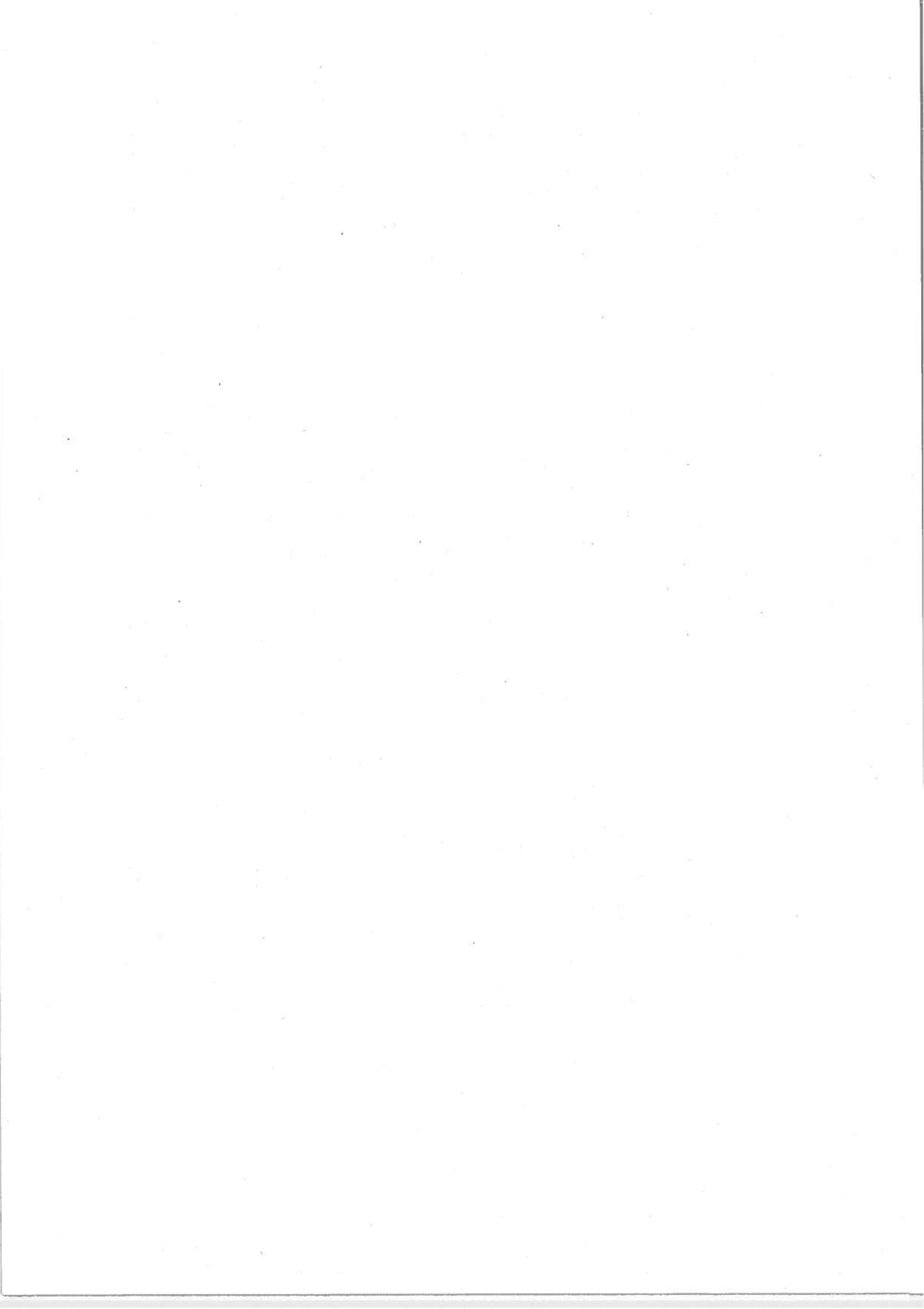
Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand..

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13c is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.



Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD905002015159
2. Titel van het project: Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants.
3. Titel van de NTS: Plaatselijke afgifte van testosteron en alendronaat voor het herstel van botbreuken en -defecten en voor het verbeteren van de verankering van implantaten in bot.
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 3 juli 2015
aanvraag compleet: 9 september 2015
 - in vergadering besproken: 22 juli 2015 en 09 september 2015
anderszins behandeld
termijnonderbreking(en) van / tot
besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: 01 september 2015 en 18 september 2015
advies aan CCD
7. Eventueel horen van aanvrager : n.v.t.
8. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: 25 juli 2015 en 13 september 2015
 - Strekking van de vragen:

Vragen d.d. 25 juli 2015:

- o Tekstueel en redactioneel (verduidelijking, aanvulling en onderlinge afstemming van bepaalde tekstpassages en correcte invulling van het formulier, taalgebruik in de NTS).
- o Nadere toelichting van het experimental design m.b.t. de evt. daarin opgenomen beslismomenten en nadere toelichting en onderbouwing van het gebruik van het osteoporose model.
- o Nadere toelichting en onderbouwing van dierexperiment #1, #2 en #3.
- o Onderbouwing van de keuze voor diersoort, leeftijd en sexe.
- o Toelichting m.b.t. de te gebruiken anesthetica en analgetica.
- o Nadere toelichting en onderbouwing van de toe te passen huisvesting.
- o Nadere toespitsing van de toe te passen HEP-criteria.
- o Nadere toelichting en onderbouwing van de (maximale) aantallen dieren en van de primaire meetparameters.

Vragen d.d. 13 september 2015:

- o Toelichting m.b.t. de te gebruiken anesthetica en analgetica.
- o Redactioneel (verduidelijking en aanvulling van tekstpassage in de NTS).

- Datum antwoord: 1 september 2015 en 18 september 2015
- Strekking van het antwoorden: de vragen zijn naar tevredenheid beantwoord, aanvraag na aanpassing volledig en duidelijk.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t., de DEC zelf beschikt over de relevante expertise.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.

4. Geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project of de aanvrager.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

X uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang. Jaarlijks worden wereldwijd miljoenen patiënten behandeld vanwege uiteenlopende botproblemen. Bovendien is er als gevolg van de gemiddeld hogere leeftijd een toenemend aantal patiënten met botgenezingsproblemen als gevolg van osteoporose. Bij de behandeling van (gecompliceerde) botbreuken en -defecten wordt het gebruik van lichaamseigen botmateriaal nog steeds als de gouden standaard beschouwd. Hieraan zijn echter diverse beperkingen en complicaties verbonden. Zo is er is slechts een beperkte hoeveelheid weefsel beschikbaar, het botweefsel sterft af na transplantatie en is moeilijk vorm te geven. Bovendien betekent het verkrijgen van eigen botweefsel een extra (en pijnlijke) chirurgische ingreep voor de patiënt, met het risico van meer complicaties. Er is verder geen therapie beschikbaar waardoor botdefecten en/of -breuken sneller kunnen genezen. Met dit project wordt beoogd een lokaal toe te passen dragermateriaal te ontwikkelen dat beladen is met een combinatie van testosteron en alendronaat en dat het botgenezingproces en de integratie van implantaten zou moeten bevorderen. Het is de verwachting dat toepassing van deze therapie zal leiden tot tijd- en kostenbesparing in de gezondheidszorg en een verbeterde kwaliteit van leven voor de patiënt.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De *in vivo* experimenten worden uitgevoerd in reeds bestaande diermodellen voor dit type studies. Op basis van *in vitro* data zijn reeds aanwijzingen verkregen dat de te testen agentia inderdaad kunnen leiden tot stimulatie van botvormende cellen c.q. inhibitie van botresorberende cellen.

5. Er is in wettelijk opzicht geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De dieren ondergaan maximaal matig ongerief als gevolg van de experimentele procedures en als gevolg van mogelijke complicaties zoals ontstekingen en zwellingen. Dieren die het humane eindpunt bereiken worden uit proef genomen en geëuthanaseerd.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. Voor dit type onderzoek zijn levende dieren nodig, aangezien de complexe processen die betrokken zijn bij botvorming en -heling maar beperkt buiten het lichaam kunnen worden nagebootst. De te testen agentia zijn vooraf in vitro getest op de gewenste eigenschappen. De te gebruiken diermodellen zijn de kleinste diersoorten die geschikt zijn voor dit type onderzoek.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. De dierstudies zijn gefaseerd opgezet, waarbij tussentijdse beslismomenten zijn opgenomen. Er wordt pas begonnen aan een volgend stadium van de studie als in het voorgaande experiment goede resultaten zijn behaald. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De resultaten uit een voorgaand stadium worden ook gebruikt om het aantal benodigde dieren in de volgende studie te berekenen. Door gebruik te maken van *in vivo* Micro CT is het bovendien mogelijk om de botformatie in de loop van de tijd bij dezelfde dieren te volgen. Dit levert naast betrouwbare informatie tevens een enorme besparing op van het aantal benodigde dieren.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Daar waar van toepassing worden experimentele procedures uitgevoerd onder toepassing van adequate anesthesie en analgesie, om zoveel mogelijk ongerief te voorkomen. De dieren worden dagelijks gecontroleerd. Dieren die het humane eindpunt bereiken worden geëuthanaseerd.
Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.

10.

D

e niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op basis van de overwegingen onder bovenstaand punt C (1 t/m 9) komt de commissie tot de volgende ethische afweging.

Slecht genezende botbreuken en andere slecht genezende botdefecten vormen een belangrijk probleem in de geneeskunde. Dit project beoogt een lokaal toe te passen dragermateriaal te ontwikkelen dat beladen is met een combinatie van testosteron en alendronaat en dat het botgenezingproces en de integratie van implantaten zou moeten bevorderen. Samen met andere nieuwe ontwikkelingen op het gebied van botvervangende materialen zou dat een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de oplossing van dit probleem. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling. Naar het oordeel van de DEC dient het project dan ook een substantieel belang.

Tegenover dit substantiële belang staat het feit dat de dieren in deze experimenten matig ongerief zullen ondervinden. De commissie is er van overtuigd dat bij de dierproeven adequaat invulling gegeven zal worden aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en/of verfijning van dierproeven. Het gebruik van de dieren en het daarbij optredende ongerief is onvermijdelijk, wil men de doelstellingen kunnen realiseren. De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren.

De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

X De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



[REDACTED]

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 13 oktober 2015 14:01
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Beschikking AVD905002015159
Bijlagen: Beschikking 159.pdf

Geachte [REDACTED]

Deze beschikking is ook per post verstuurd.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

[REDACTED]
.....
[REDACTED] Den Haag Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 14 oktober 2015 12:22
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: terugkoppeling besluit op aanvraag AVD905002015159

Geachte DEC leden,

Enige tijd geleden hebben wij een advies van u ontvangen betreffende aanvraag AVD905002015159, 'Local delivery of testosterone and alendronate to aid bone (fracture) healing and to improve osseointegration of implants'.

Wij danken u voor uw advies, en koppelen graag het oordeel van de CCD over deze aanvraag aan u terug. De CCD heeft besloten de vergunning, overeenkomstig uw advies, te verlenen.

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat eventuele go/no go momenten worden afgestemd met de IVD.

De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

We hopen u op deze wijze voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.



08 JULI 2015

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

Ja > Vul uw deelnemernummer in 28600 1169
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie: Dopharma Research BV
 Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde: [Redacted]

1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

KvK-nummer: 18119381
 Straat en huisnummer: Zalmweg 24
 Postbus: 205
 Postcode en plaats: 4940AE Raamsdonksveer
 IBAN: NL76INGB0658723421

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

Tenaamstelling van het rekeningnummer: Dopharma Research BV
 (Titel) Naam en voorletters: [Redacted] Dhr. Mw.
 Functie: [Redacted]
 Afdeling: [Redacted]
 Telefoonnummer: [Redacted]
 E-mailadres: [Redacted]

1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters: [Redacted] Dhr. Mw.
 Functie: wetenschappelijk medewerker
 Afdeling: Dopharma research
 Telefoonnummer: [Redacted]
 E-mailadres: [Redacted]

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters Dhr. Mw.
- Functie
- Afdeling
- Telefoonnummer
- E-mailadres
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 8 - 2015
- Einddatum 1 - 8 - 2020
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Registratie van een niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens.
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Registratie van een geneesmiddel voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute en chronische aandoeningen van spieren en/of skelet bij paarden en varkens.
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC [REDACTED]
- Postadres [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
 Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Raamsdonksveer

Datum

07 - 07 - 2015

Handtekening



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV

[REDACTED]

Postbus Postbus 205

4940 AE RAAMSDONKVEER



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

www.zbo-ccd.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD286002015169

Bijlagen

2

Datum 08-07-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 8 juli 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD286002015169. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens gemachtigde

BSN: [REDACTED]
Naam: [REDACTED]
Postbus: Postbus 205
Postcode en plaats: 4940 AE RAAMSDONKVEER
Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Nee
Wat mag de gemachtigde doen?
 Een projectvergunning aanvragen
 Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen
 Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning
 Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift
 Alle bovenstaande opties

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?
 Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 augustus 2015
Geplande einddatum: 1 augustus 2020
Titel project: Registratie van een niet-steroïdale anti-inflammatorische geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens
Titel niet-technische samenvatting: Registratie van een geneesmiddel voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute en chronische aandoeningen van spieren en/ of skelet bij paarden en varkens
Naam DEC: [REDACTED]
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: Melding Machtiging
 Originele aanvraagformulier

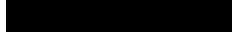
Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Raamsdonksveer
Datum: 7 juli 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV



Postbus Postbus 205
4940 AE RAAMSDONKVEER



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD286002015169

Bijlagen

2

Datum 08-07-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 8 juli 2015

Vervaldatum: 7 augustus 2015

Factuurnummer: 201570169

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD286002015169	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 28 juli 2015 17:23
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: AVD286002015169: Aanvulling projectvergunning dierproeven
Bijlagen: AVD286002015169.aanhouden.inwinnen.registreren.docx

Geachte mevrouw, Geachte heer

Op 08 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Registratie van een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens" met aanvraagnummer AVD286002015169. Uw aanvraag is helaas niet compleet. In de brief als bijlage leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Daarnaast ontbreekt ook nog het advies van een DEC. Gaat u zelf dit advies inwinnen of wenst u dat wij dit doen? In het laatste geval: heeft u een voorkeur voor een bepaalde DEC?

Met vriendelijke groet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Senior Adviseur

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

[REDACTED] | Den Haag

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

E: [REDACTED]
T: 0900 28 000 28

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV

Zalmweg 24
4940 AE Raamsdonkveer

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD286002015169

Uw referentie

Bijlagen

Datum 28 juli 2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 08 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Registratie van een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens" met aanvraagnummer AVD286002015169. Uw aanvraag is helaas niet compleet. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag te kunnen beoordelen:

Bijlagen

Uw aanvraag gaat niet vergezeld van een projectvoorstel, een niet-technische samenvatting en een beschrijving van de dierproef/ven. Graag ontvangen wij deze verplichte bijlage(n).

Leges

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Zoals in de factuur staat, moeten de leges binnen 30 dagen door ons zijn ontvangen. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hiervoor het formulier dat u bij deze brief krijgt. Wanneer wij de aanvullende informatie niet binnen de gestelde termijn hebben ontvangen, kunnen wij uw aanvraag buiten behandeling stellen.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat uw aanvraag compleet is. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode

van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Datum
28 juli 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD286002015169

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

1.1 Vul de gegevens in.

Naam aanvrager		
Postcode		Huisnummer

1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?

Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.

Aanvraagnummer	
----------------	--

2 Bijlagen

2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.

<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	

3 Ondertekening

3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Naam		
Datum	-	- 20
Handtekening		



Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek

Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Voor de Europese registratie van dit diergeneesmiddel kan een verkorte procedure met minder dierproeven worden gevolgd, daarvoor moeten met name bioequivalentie proeven worden uitgevoerd. Hierbij wordt het door ons te registreren nieuwe product middels deze proeven vergeleken met het reeds op de markt zijnde product. Deze proeven moeten voor registratie in de landen van de EU worden uitgevoerd middels de richtlijnen 'Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic studies in target animal species.' EMEA/CVMP/133/99-Final en 'Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, EMA/CVMP/016/00-Rev.2"

Kreupelheid ten gevolge van zowel acute als chronische aandoeningen van het bewegingsapparaat komen zowel bij paarden als bij varkens vaak voor (bij aangedane voeten, pezen, gewrichten of spieren). De behandeling bestaat uit remming van pijn en ontsteking met een middel zoals het preparaat in dit projectplan en, als er mede een infectie is, ook antibiotica. Pijnstillers kunnen ook geïndiceerd zijn bij andere pijnlijke aandoeningen en ontstekingen (bij het paard bijvoorbeeld hoefbevangenheid, bij varkens (zeugen) bijvoorbeeld ontstekingen van baarmoeder en uier).

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

De hoofddoelstelling van dit project is het opleveren van de proefuitkomsten nodig voor de registratie en het op de markt brengen van het eigen product in diverse landen van de EU.

Met betrekking tot de haalbaarheid van de aangegeven doelstellingen binnen de aangevraagde termijn van het project kan gezegd worden dat gezien de kennis en de ervaring van de betrokkenen hieraan niet getwijfeld hoeft te worden.

Ons bedrijf heeft reeds meer dan 25 jaar ervaring m.b.t. de uitvoering van farmacokinetiek (bio equivalentie) proeven met diergeneesmiddelen in doeldiersoorten, m.i.v. varkens en paarden. Er is voor wat betreft het opzetten en uitvoering van studies zoals beschreven in dit project dan ook ruime ervaring aanwezig bij alle betrokkenen.

Het bio farmacologisch laboratorium waar de monsters worden geanalyseerd beschikt over gekwalificeerde personen en methoden en de modernste apparatuur.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Het maatschappelijk belang bestaat hieruit dat door het op de markt brengen van een vergelijkbaar diergeneesmiddel als het reeds bestaande diergeneesmiddel tegen een te verwachten lagere prijs ten opzichte van de originator, dit geneesmiddel beschikbaar wordt voor meer dieren en hiermee het dierwelzijnsbelang van deze diersoorten (paard en varken) bevordert. De (beperkte) dierproeven zijn nodig om te borgen dat het nieuwe preparaat vergelijkbare eigenschappen heeft als het referentiepreparaat. De te bepalen farmacokinetische parameters zijn een maat voor de absorptie uit het maagdarmkanaal, werkzame bloedspiegels van de actieve component, et cetera, gelijkwaardig aan het referentiepreparaat. Door middel van het uitvoeren van een bio equivalentieproef waarbij bewezen wordt dat dit geteste (= te registreren) product (= een geregistreerd diergeneesmiddel voor orale toediening aan paarden en varkens) bio equivalent is aan het reeds op de markt zijnde product kan een registratie voor dit nieuwe product worden aangevraagd. Indien bio equivalentie wordt aangetoond, hoeven er geen aanvullende gegevens m.b.t. farmacokinetiek, residu en tolerantie te worden geleverd, wat het uitvoeren van verdere dierproeven overbodig maakt (zie bijlagen).

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

Ontstekingsremming /pijnstilling wordt veel therapeutisch toegepast bij paarden en varkens.

In dit project zal bij beide diersoorten (paard en varken) middels bio equivalentie experimenten (een pilot experiment en een hoofdstudie) getracht worden een eigen diergeneesmiddel te registreren en hierna op de markt te brengen in Nederland en de overige land van de EU. Hiervoor worden gezonde dieren gebruikt.

Tussen de experimenten bij beide diersoorten is geen directe samenhang anders dan dat deze worden uitgevoerd t.b.v. de registratie van het product voor beide diersoorten.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Onderstaande onderdelen van het project gelden zowel voor de paard als varken:

- eerst wordt een pilot bio equivalentie experiment (= farmacokinetiek, in deze gevallen na orale toediening m.b.v. een neussonde (varken) dan wel een maagsonde (paard) worden uitgevoerd met een beperkt aantal dieren (maximaal 8 per proef, in een cross-over design).
- indien een pilotexperiment niet het gewenste resultaat laat zien (bioequivalentie teststof-referentiestof) kan het pilotexperiment na aanpassing van de teststof worden herhaald.
- op basis van de uitkomsten van deze pilotexperimenten zullen vervolgens hoofdstudies (één per diersoort, voor het aantonen van bio equivalentie, ook farmacokinetiek oraal m.b.v. een neussonde (varken) dan wel een maagsonde (paard) worden ontworpen waarbij het op basis van de gekozen statistiek (model voor bioequivalentie) het totaal aantal in deze proeven in te zetten dieren worden bepaald. Te verwachten is dat in deze hoofdstudies maximaal 24 dieren per diersoort worden ingezet.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Bij elke doeldiersoort (paard en varken) zal eerst (tenminste) één pilot bio equivalentie proef hierna een hoofdstudie (ook een bio equivalentie proef) worden uitgevoerd.

Een pilot experiment is noodzakelijk om met een beperkt aantal dieren een goed inzicht te kunnen krijgen of de toegediende dosis bij de diersoort wel de juiste therapeutisch concentraties in het bloed oplevert. Eveneens wordt op deze manier inzicht verkregen over de werkingsduur van deze therapeutische dosering. Ook kan het pilotexperiment inzicht geven of de tijdpunten van bloedmonsternamen juist zijn of moeten worden bijgesteld.

Op basis van de gegevens uit deze pilot experimenten kunnen vervolgens de definitieve proeven worden opgezet. Dit betreft met name het aantal in te zetten dieren, het aantal gedurende deze proeven te nemen bloedmonsters en de momenten waarop deze bloedmonsters moeten worden genomen. Indien het pilot experiment uitwijst dat er onvoldoende bioequivalentie is wordt eerst de formulering herzien, gevolgd door een tweede pilot. Uiteraard wordt pas met de tweede diersoort begonnen als het preparaat in een geslaagde pilot het aantonen van bioequivalentie haalbaar blijkt. De experimenten worden uitgevoerd conform de eerder genoemde EU richtlijnen.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) varken
2	Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) paard
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	28600	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Dopharma Research BV	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		1	Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) varken

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Bij een bio equivalentie studie wordt het verloop van de concentratie van de werkzame stof in het bloed na toediening van een test product vergeleken met het verloop van de concentratie van de werkzame stof na toediening van een referentie product.

Indien zoals in de hier beschreven proef slechts 2 producten met elkaar worden vergeleken bestaat de proef uit 2 fasen, waarbij één groep dieren in de eerste fase het test product krijgt toegediend en een tweede groep dieren het referentie product. Na toediening worden er bij de dieren een zeker aantal bloedmonsters genomen waarin de concentratie van de werkzame stof wordt bepaald. Na een wash out periode start fase 2 van de proef. In deze tweede fase krijgen de dieren die eerst het test product gekregen hebben nu het referentie product toegediend zoals ook de dieren die eerst het referentie product kregen nu het test product toegediend. Weer worden vervolgens een zelfde aantal bloedmonsters genomen als in de eerste fase en wordt weer de concentratie van de werkzame stof gemeten in deze bloedmonsters. Omdat elk dier in een twee-fasen cross-over studie zowel het test product als ook het

referentie product toegediend krijgt worden dierverschillen geëlimineerd en kan zo met een beperkt aantal dieren een vergelijking worden gemaakt met betrekking tot de resorptie en eliminatie na toediening van het test en referentie product.

Om te bepalen of beide producten identiek (= bio equivalent) zijn voor wat betreft de farmacokinetische parameters C_{max} en AUC wordt een betrouwbaarheidsinterval voor de ratio (test/referentie) van deze parameters berekend, die binnen vooraf gestelde grenzen dient te vallen.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Pilot experiment: Alle geschikte (=gezonde) aangevoerde dieren (= 8 dieren welke worden ingezet in proef + een reservedier) worden enkele dagen voorafgaande aan het experiment onder algehele narcose gekatheteriseerd. Deze katheter wordt onder aseptische omstandigheden ingebracht in de oorvene. Zie verder: I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Voor aanvang van de proef worden uit de maximaal 9 dieren op basis van een gezondheidsonderzoek 8 gezonde dieren met goed functioneerde katheters geselecteerd voor de proef. Het gekatheteriseerd reservedier wordt na de selectie geëuthanaseerd.

Fase 1: 2 groepen (A en B) van 4 varkens van circa 13 weken oud (♂ of ♀). Aan de dieren uit groep A wordt referentiestof en aan groep B de teststof toegediend oraal toegediend via een maagsonde na een korte periode van vasten (maximaal 12 uur vóór tot maximaal 6 uur na de geplande toedieningstijd). Dit vasten is nodig, dit om te zorgen dat de dosis niet direct vermengd wordt met een (grote) hoeveelheid maaginhoud. Hierna worden per dier maximaal 20 bloedmonsters (circa 5 ml) genomen via de katheter.

Na een wash out periode van 1 week start Fase 2: Nu krijgen de dieren uit groep A de teststof en de dieren uit groep B de referentiestof via de maagsonde toegediend (NB Na een zelfde korte periode van vasten als gedurende Fase 1). Weer worden gedurende deze fase maximaal 20 bloedmonsters per dier genomen.

Het pilot experiment zal maximaal 2 weken duren. NB Indien uit het pilotexperiment blijkt dat het testproduct en het referentieproduct niet bio equivalent zijn, zal het testproduct worden aangepast. Hierna zal een nieuw pilotexperiment worden uitgevoerd met weer 8 varkens welke qua uitvoering min of meer identiek zal zijn aan het voorgaande.

Definitieve proef: Op basis van de statistiek welke wordt toegepast op de resultaten uit het/de pilotexperiment(en) wordt bepaald hoeveel dieren moeten worden ingezet om een bio equivalentieproef welke voldoet aan de Europese richtlijnen ('Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic studies in target animal species.' EMEA/CVMP/133/99-Final en 'Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, EMA/CVMP/016/00-Rev.2') te kunnen uitvoeren. Het voorgeschreven statistische model voorziet in het betrouwbaar aantonen dat er geen verschillen (in farmacokinetische opzicht) tussen de preparaten zijn.

Op basis van het/de pilot experiment(en) kunnen de momenten waarop de bloedmonsters worden genomen alsook het totaal aantal bloedmonsters eventueel worden aangepast. Verwacht wordt het totaal aantal dieren wat in deze definitieve proef zal worden ingezet niet groter zal zijn dan maximaal 24.

Ook wordt algemeen verwacht dat een maximum van 20 bloedmonsters per fase (= totaal tijdens de proef dus maximaal 40 bloedmonsters) voldoende zal zijn.

De definitieve proeven zullen naar verwachting een lengte hebben welke conform de pilot-experimenten is: maximaal 2 weken.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

De resultaten van het pilot experiment zullen worden gebruikt om middels variantie analyse (ANOVA) de intra-subject variabiliteit te bepalen. Voor deze berekening wordt er vanuit gegaan dat 4 dieren per groep minimaal noodzakelijk zijn. Rekening houdend met de verwachte test/referentie ratio van de farmacokinetische parameters en de vereiste betrouwbaarheids intervallen voor bio-equivalentie kan het minimaal aantal in te zetten dieren in de definitieve studie berekend worden, conform Julious, SA. Statist. Med. 2004; 23:1921-1986.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: varken. Het betreft opgroeiende dieren welke bij aankomst op de stal circa 10 weken oud zijn. Na een goed verlopen quarantaineperiode van 3 weken worden de dieren op een leeftijd van circa 13 weken ingezet in proef. De dieren worden aangekocht bij betrouwbare leverancier: een SPF varkensfokker in Nederland.

In totaal zullen in het/de pilotexperiment(en) en de definitieve studie maximaal 40 dieren (= pilot experiment 8 dieren + mogelijke herhaling pilot experiment 8 dieren + maximaal 24 dieren in de hoofdstudie) worden ingezet. Omdat de dieren van extern betrokken worden, worden per experiment circa 15% meer dieren als "reservedieren" aangevoerd, dit om te voorkomen dat een ongeschikt dier in proef wordt genomen en omdat de dieren voor aanvang van de proef studie gekatheteriseerd moeten worden. Deze katheterisaties kunnen mislukken (het slagingspercentage > 90%) en ook blijken de katheters blij aanvang van de proef soms niet (optimaal) te functioneren (kans <10%). Deze (maximaal 6) reservedieren worden indien gezond wel gekatheteriseerd maar verder niet ingezet in studie. (NB Bij deze "reservedieren" worden dus wel handelingen verricht welke de proef betrekken (de katheterisatie) en ondergaan daarom ook een zeker (maximaal matig) ongerief, maar worden na selectie van de dieren welke worden ingezet in studie waarbij een goed functioneerde katheter (naast een goede gezondheid van het dier) een voorwaarde is verder niet ingezet in de studie en hierna geëuthanaseerd.)

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Zie hierboven: Voor wat betreft de statische onderbouwing van gegevens uit pilot experimenten wordt er algemeen van uitgegaan dat 4 dieren per groep als een absoluut minimum geldt. Voor wat betreft het aantal dieren welke worden ingezet in de definitieve proef wordt uitgegaan van de EG richtlijnen m.b.t. bio equivalentie en de statistiek welke wordt gebruikt bij de evaluatie van de gegevens uit het pilotexperiment.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De dieren worden gedurende de quarantaineperiode in groepshuisvesting gehuisvest en gedurende de proef in individuele metabolisatiekooien waarvan de

zijanten bestaan uit doorzichtig plexiglas zodat de dieren elkaar niet alleen kunnen horen maar ook kunnen zien. De metabolisatiekooien zijn zodanig van grootte dat de dieren zich hierin kunnen omdraaien. Verder verblijven de dieren in een goed geklimatiseerde stal. Ook is er de aandacht voor de selectie van de proefdieren middels een gezondheidsonderzoek.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

N.v.t., Voor de registratie van een product gelden de wettelijke eisen voor registratie met betrekking tot dit bedrijfseigen unieke product.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

X Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

Gedurende het gehele verblijf op de proefstal verzorgd conform de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU.

Gedurende de quarantaineperiode van 3 weken worden de dieren ook gehuisvest conform de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU. De dieren worden hierna na te zijn gekatheteriseerd gehuisvest in metabolisatiekooien welke 60 x 150 cm meten. Deze individuele huisvesting is noodzakelijk omdat indien de dieren goepshuisvesting gehuisvest zouden blijven ze de bij hen ingebrachte katheters zouden aanbijten waardoor deze onbruikbaar zouden worden.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

X Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

X Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Het individueel moeten verblijven in metabolisatiekooien (een niet standaard huisvesting) is voor de dieren, welke sociaal levende dieren zijn zeker een vorm van (onvermijdelijke) welzijnsaantasting.

Een andere welzijnsaantasting is het inbrengen van de maagsonde voor het toedienen van de teststof. Bij het inbrengen van de maagsonde wordt een dier door een proefdierversorger "op schoot" genomen. Hij omvat hierna de boven- en onderkaak en opent zo de bek, waarna een tweede persoon de maagsonde via de geopende bek kan inbrengen.

Verder kan met mogelijk zijn dat een katheter tijdens de proef niet meer blijkt te functioneren. In dergelijke gevallen zal een bloedmonster worden genomen door het aanprikken van de Vena cava cranialis waarbij de dieren worden geïmmobiliseerd met een stropje om de snuit. Dit nemen van een bloedmonster "uit de borst" zal slechts indien nodig worden gedaan als de proef zich in een eindfase bevindt en in het totaal niet meer dan 5 keer.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie hierboven: Bloedafname uit de borst in de katheter niet meer functioneert.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Door het "op schoot" nemen van het dier tijdens het inbrengen van de maagsonde en de toediening van de teststof blijven de dieren rustiger en worden verder mogelijke schadelijk effecten m.b.t. de toediening geminimaliseerd. Daarbij wordt ook de kans op mislukken van de toediening hierbij verkleind. Om te voorkomen dat katheters vroegtijdig uitvallen worden de volgende maatregelen genomen: tijdens het katheteriseren wordt op de insteekplaats van de oorvene een in een jodium gedrukt watje gelegd, waarna het oor wordt afgeplakt met leukoplast; tijdens het verblijf in de metabolisatiekooi wordt een verlengslang van 30cm aan het katheteruiteinde bevestigd welke met een elastiek + wartel is verbonden aan een strak gespannen draad boven de metabolisatiekooi waardoor het dier vrij kan lopen in de kooi. Hierdoor kan het dier zich vrij bewegen in de kooi en is de kans op beschadiging van de katheter gering. Daarbij kunnen bloedmonsters "op afstand" van het dier worden genomen waardoor het gedurende de proef met minder stress (= ongerief) hoeft te ondergaan; katheters worden na bloedafname doorgespoeld met circa 3 ml gehepariniseerde fysiologische zoutoplossing. Voor elke flush wordt een nieuwe vooraf gevulde injectiespuit gebruikt.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Indien een katheter niet meer functioneert mogen slechts een beperkt aantal bloedmonsters (5) "uit de borst" worden genomen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Uit jarenlange ervaring met deze vorm van katheteriseren bij varken kan worden geconcludeerd dat aan het einde van de proef (normaal gesproken

maximaal circa 2 weken) meer dan 90% van katheters nog functioneren.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

matig

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

x Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Na beëindiging van een proef mogen varken nog slechts levend worden afgevoerd naar een slachthuis. Omdat er verder geen passende bestemming is voor de dieren en het afmesten tot slachtrijpe leeftijd gepaard gaat met oplopend ongerief voor de dieren wordt gekozen voor euthanasie middels toediening van een overdosis barbituraat via de katheter.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja

Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 2 | Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) paard |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Bij een bio equivalentie studie wordt het verloop van de concentratie van de werkzame stof in het bloed na toediening van een test product vergeleken met het verloop van de concentratie van de werkzame stof na toediening van een referentie product. De dosering (route, dosis) is conform de bijsluiters van het referentieproduct en tevens de beoogde dosering van het testproduct. De farmacokinetische parameters worden bepaald na eenmalige toediening.

Indien zoals in de hier beschreven proef slechts 2 producten met elkaar worden vergeleken bestaat de proef uit 2 fasen (cross-over design) , waarbij één groep dieren in de eerste fase het test product krijgt toegediend en een tweede groep dieren het referentie product. Na toediening worden er bij de dieren een bepaalde reeks bloedmonsters genomen waarin de concentratie van de werkzame stof wordt bepaald. Na een wash out periode start fase 2 van de proef. In deze tweede fase krijgen de dieren die eerst het test product gekregen hebben nu het referentie product toegediend zoals ook de dieren die eerst het referentie product kregen nu het test product krijgen toegediend (een cross-over design). Weer worden vervolgens eenzelfde reeks bloedmonsters genomen

als in de eerste fase en wordt weer de concentratie van de werkzame stof gemeten in deze bloedmonsters. Omdat elk dier in een twee-fasen cross-over studie zowel het test product als ook het referentie product toegediend krijgt worden dierverschillen geëlimineerd en kan zo met een beperkt aantal dieren een betrouwbare vergelijking worden gemaakt met betrekking tot de resorptie en eliminatie na toediening van het test en referentie product.

Om te bepalen of beide producten zich identiek (= bio equivalent) gedragen voor wat betreft de farmacokinetische parameters C_{max} en AUC wordt een betrouwbaarheidsinterval voor de ratio (test/referentie) van deze parameters berekend, die binnen vooraf gestelde grenzen dient te vallen.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Pilot experiment: Fase 1: 2 groepen (A en B) van 4 volwassen paarden (vrouwelijk of (gecastreerd)) mannelijk). Aan de dieren uit groep A wordt referentiestof en aan groep B de teststof toegediend via de neussonde na een korte periode van vasten (maximaal 12 uur vóór tot maximaal 6 uur na de geplande toedieningstijd) Dit vasten is nodig om te zorgen dat de dosis niet direct vermengd wordt met een (grote) hoeveelheid maaginhoud. Hierna worden per dier maximaal 20 elk bloedmonsters (circa 5 ml) genomen middels aanprikken Vena jugularis. Na een wash out periode van 1 week start Fase 2: Nu krijgen de dieren uit groep A de teststof en de dieren uit groep B de referentiestof via de neussonde toegediend. (NB Na een zelfde korte periode van vasten als gedurende Fase 1.) Weer worden gedurende deze fase maximaal 20 bloedmonsters per dier genomen. Het pilot experiment zal maximaal 2 weken duren. NB Indien uit het pilotexperiment blijkt dat het testproduct en het referentieproduct niet bio equivalent zijn, zal het testproduct worden aangepast. Hierna zal een nieuw pilotexperiment worden uitgevoerd welke qua uitvoering min of meer identiek zal zijn aan het voorgaande.

Definitieve proef: Op basis van de statistiek welke wordt toegepast op de resultaten uit het/de pilotexperiment(en) wordt bepaald hoeveel dieren moeten worden ingezet om een bio equivalentieproef welke voldoet aan de Europese richtlijnen ('Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic studies in target animal species.' EMEA/CVMP/133/99-Final en 'Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, EMA/CVMP/016/00-Rev.2") te kunnen uitvoeren. Het voorgeschreven statistische model voorziet in het betrouwbaar aantonen dat er geen verschillen (in farmacokinetische opzicht) tussen de preparaten zijn.

Op basis van het/de pilot experiment(en) kunnen de momenten waarop de bloedmonsters worden genomen alsook het totaal aantal bloedmonsters eventueel worden aangepast. Verwacht wordt het totaal aantal dieren wat in deze definitieve proef zal worden ingezet niet groter zal zijn dan maximaal 24. Ook wordt algemeen verwacht dat en maximum van 20 bloedmonsters per fase (= totaal tijdens de proef dus maximaal 40 bloedmonsters) voldoende zal zijn. De dieren worden direct na elke bloedafname beloond met een lekker hapje. De definitieve proeven zullen naar verwachting een lengte hebben welke conform de pilot-experimenten is: maximaal 2 weken.

In totaal zullen in het/de pilotexperiment(en) en de definitieve proef maximaal 40 dieren worden ingezet. (NB Zie C. Hergebruik: Indien de mogelijk bestaat dieren (bijvoorbeeld welke eerst in het pilotexperiment hebben gezeten) te hergebruiken in een volgende proef kunnen dit ook (aanzienlijk) minder dan 40 dieren zijn.)

Omdat de dieren van extern betrokken worden, worden per experiment circa 10% meer dieren aangevoerd als "reservedier", dit om te voorkomen dat een ongeschikt dier in proef wordt genomen. Deze reservedieren worden niet ingezet in proef.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

De resultaten van het pilot experiment zullen worden gebruikt om middels variantie analyse (ANOVA) de intra-subject variabiliteit te bepalen. Voor deze berekening wordt er vanuit gegaan dat 4 dieren per groep minimaal noodzakelijk zijn. Rekening houdend met de verwachte test/referentie ratio van de farmacokinetische parameters en de vereiste betrouwbaarheidsintervallen voor bioequivalentie kan het minimaal aantal in te zetten dieren in de definitieve studie berekend worden, conform Julious, SA. Statist. Med. 2004; 23:1921-1986.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: paard. Het betreft volwassen dieren (=> 2 jaar, stokmaat 135 – 160 cm), zowel ♀ als ♂ of gecastreerd ♂ (de meeste mannelijke paarden worden op jonge leeftijd gecastreerd om ze in de kudde te kunnen huisvesten en voor mensen hanteerbaar te houden). De dieren zullen worden verworven via een ons bekend en betrouwbare leverancier uit de normale houderij en zijn afkomstig uit Nederland of België, liefst uit een of slechts enkele paardenbestanden. Voor wat betreft de aantallen dieren: zie hierboven onder A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

In principe worden de dieren niet hergebruikt, maar indien mogelijk (vanzelfsprekend betreft dit alleen dieren welke in goed conditie zijn) kunnen de dieren welke in het pilotexperiment zijn ingezet worden hergebruikt in een tweede pilotexperiment, dan wel in de hoofdstudie. In de periode tussen de proeven zullen de dieren dan in groepshuisvesting in een externe stal dan wel in de wei worden gehuisvest.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging: het nieuwe preparaat wordt in het laboratorium uitgebreid gekarakteriseerd en vergeleken met het referentiepreparaat.

Vermindering: Zie hierboven: Voor wat betreft de statische onderbouwing van gegevens uit pilot experimenten wordt er algemeen van uitgegaan dat 4 dieren per groep als een absoluut minimum geldt. Voor wat betreft het aantal dieren welke worden ingezet in de definitieve proef wordt uitgegaan van de EG richtlijnen m.b.t. bio equivalentie en de statistiek welke wordt gebruikt bij de evaluatie van de gegevens uit het pilotexperiment. Met een cross-over design wordt het aantal dieren beperkt gehouden (zonder dat zou meer dan het dubbele aantal dieren nodig zijn).

Verfijning: er wordt uitgegaan van dieren die goed gewend zijn aan de omgang met mensen. Door ze tijdens de gewenningsperiode regelmatig te hanteren en lekkere hapjes uit de hand te voeren voelen ze zich snel op hun gemak. Bij behandelingen worden ze telkens beloond met een lekker hapje uit de hand. Voor de bloedafname wordt een vacuümbuisje met een nieuwe, scherpe, steriele dunne naald gebruikt.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De dieren worden in individuele paardenboxen gehuisvest gedurende het gehele verblijf in onze goed geklimatiseerde stal. Verder krijgt ieder dier na aankomst een algemeen gezondheidsonderzoek waarbij ook een indruk wordt gekregen van hun gedrag. Ook krijgen de dieren een "beloning" in de vorm van enkele brokjes na behandeling of bloedafname.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

N.v.t. Voor de registratie van een product gelden de wettelijke eisen voor registratie met betrekking tot dit bedrijfseigen unieke product. Dit product wordt niet elders op dezelfde wijze onderzocht.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder WoD valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Bij de toediening van teststof en/of referentiestof kunnen dieren zich zodanig verzetten dat ze hierbij "bij de neus" vastgepakt moeten worden (NB Het gebruik van een neuspraam is tijdens het inbrengen van de neussonde niet wenselijk en ook niet goed mogelijk.) De kans hierop is echter niet groot (en heeft zich in voorgaande proeven waarbij de teststof aan paarden werd toegediend met behulp van een neussonde ook niet voorgedaan) daar één van de eisen is dat de dieren "mak in de hand" moeten zijn.

Bij het nemen van de bloedmonsters (wat altijd door 2 personen wordt uitgevoerd, waarbij één persoon het dier vasthoudt aan het halster en de andere persoon het bloedmonster neemt) is het mogelijk dat indien het dier niet voldoende stil staat en er toch een neuspraam moet worden gebruikt. Gezien de historie en bovenstaande (de aankochten dieren moeten "mak in de hand" zijn en dus over het algemeen rustige dieren) komt dit echter zelden voor en hoeft de neuspraam dus slechts bij hoge uitzondering te worden gebruikt. Voor de bloedafnames wordt de huid over het vat geschoren, daardoor verloopt het prikken altijd vlot en ontstaan nooit bloeditstoringen. Verder wordt het geschoren stukje huid steeds voordat de naald in het vat wordt gestoken gedesinfecteerd middels een in alcohol 70% gedrenkt watje.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie hierboven: de dieren kunnen blijken onvoldoende handmak te zijn onder de gegeven omstandigheden en dus te onrustig bij de handelingen.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Zie hierboven: dieren worden in principe handmak aangekocht en ter plekke getraind om zonder verzet mee te werken. Ze lopen geen andere kans op een ongelukje dan dieren in normale houderij. Na de proef gaan ze weer naar een normale situatie van houderij en gebruik, bijv. als rijpaard.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

licht

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

- Aantal aanwezige DEC-leden
- Aanwezige (namens) aanvrager
- Strekking van de vraag / vragen
- Strekking van het (de) antwoord(en)
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 18 augustus 2015
- Strekking van de vraag / vragen: completering van de aanvraag; de vragen hadden betrekking op de volgende punten:
 - o tekstueel en redactioneel (verduidelijking en onderlinge afstemming van bepaalde tekstpassages en correcte invulling van het formulier).
 - o enige nadere informatie omtrent de achtergrond van de problematiek (indicatiestelling voor behandeling) bij de dieren.
 - o toelichting m.b.t. de haalbaarheid van dit project.
 - o berekening van de aantallen dieren en onderbouwing daarvan.

- Datum antwoord: 20 augustus 2015
- Strekking van het (de) antwoord(en): conform de lijn der verwachting, aanvraag na aanpassing volledig en duidelijk
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t., de DEC zelf beschikt over de relevante expertise.

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.

3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. De DEC is onafhankelijk, geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project, een DEC-lid adviseert de aanvrager m.b.t. het voldoen aan wettelijke vereisten en de bescherming van dierenwelzijn.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
 - uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
 - uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
 - wettelijk vereist
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een reëel belang. Zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen komen voor bij paarden en varkens, een indicatie tot behandeling met een dergelijk middel ter verbetering van het dierenwelzijn (behandeling van ontsteking en pijn). In de praktijk wordt doorgaans behandeld met een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID). Diergeneesmiddelen dienen beoordeeld en geregistreerd te worden voordat ze worden toegelaten tot de markt, dit borgt de kwaliteit ervan. Met het op de markt brengen van een vergelijkbaar diergeneesmiddel als het reeds bestaande diergeneesmiddel tegen een te verwachten lagere prijs, komt dit geneesmiddel beschikbaar voor meer dieren en wordt hiermee het welzijnsbelang van deze diersoorten (paard en varken) bevorderd. In een dergelijk geval dient slechts te worden aangetoond dat het nieuwe middel bio-equivalent is (dit project) en behoeven niet alle andere dierproeven nodig voor een primaire registratie van een nieuw middel te worden uitgevoerd.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Het betreft een wettelijk vereist experiment, dat wordt uitgevoerd volgens de desbetreffende richtlijnen. Binnen de instelling is een jarenlange en ruime expertise voorhanden met dit type onderzoek en de betreffende diersoorten.

5. Er is geen sprake van bijzonderheden in wettelijk opzicht op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De voor deze experimenten te gebruiken dieren zijn de doeldiersoorten voor het te registreren geneesmiddel.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het betreft volledig gestandaardiseerde experimenten. Het ongerief voor de varkens (matig) wordt bepaald door het bijkomen uit anesthesie toegepast tijdens het aanbrenge van een canule voor het herhaaldelijk afnemen van bloed, en vanwege het verblijven in individuele kooien tijdens het experiment. Het alternatief, het frequent bloedprikken, wordt gezien als meer belastend (ook binnen de categorie 'matig'). Het ongerief voor de paarden wordt ingeschat als licht. Het betreft dieren die handmak worden aangekocht en die ter plekke worden getraind om zonder verzet mee te werken. Na de proef gaan de paarden weer terug naar een normale situatie van houderij en gebruik.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. De dieren zijn de doeldiersoort voor dit type experiment.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Door aan te geven dat in dit soort gevallen kan worden volstaan met een bio-equivalentie studie hebben de registratieautoriteiten in feite al een aanmerkelijke vermindering en verfijning van dierproeven mogelijk gemaakt. Het maximale aantal te gebruiken dieren voor deze experimenten is realistisch ingeschat en in het geval van paarden kan hergebruik, indien opportuun, op verantwoorde wijze plaatsvinden. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Voor het aantonen van bio-equivalentie is een betrekkelijk complex statistisch algoritme voorgeschreven. Het aantal dieren in de hoofdstudie wordt aan de hand hiervan bepaald op grond van de bevindingen in de pilot studie (per diersoort).
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De varkens worden tijdens de quarantaineperiode in groepen gehuisvest. Gedurende individuele huisvesting tijdens het experiment wordt ervoor gezorgd dat de dieren elkaar wel kunnen

blijven horen en zien. De paarden worden in individuele stallen in dezelfde ruimte gehuisvest. Tijdens het algemene gezondheidsonderzoek na aankomst wordt tevens gekeken of de dieren voldoende mak zijn. Na de behandeling of bloedafname krijgen de dieren een 'beloning'.

Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.

10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op grond van de overwegingen onder C komt de commissie tot de volgende afweging.

De voorgestelde experimenten maken het mogelijk om een middel op de markt te brengen om pijn en ontsteking als gevolg van musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens te behandelen. Dit middel is vergelijkbaar met een middel dat reeds op de markt is. Door het op de markt brengen van een vergelijkbaar middel komt het product tegen een lagere prijs beschikbaar en is de drempel voor eigenaren van dieren om het te gebruiken lager. Dat zal bijdragen aan een verbetering van het welzijn van de betreffende gehouden dieren. De DEC acht dat een reëel belang.

Tegenover dit reële belang staat dat maximaal 40 varkens en maximaal 40 paarden zullen worden gebruikt in experimenten die er toe dienen aan te tonen dat het nieuwe product gelijkwaardig (bio-equivalent) is aan het middel dat reeds op de markt is. Hiermee wordt voldaan aan een wettelijk vereiste voor registratie dat reeds voorziet in het beperken van vereiste dierproeven. De paarden ondergaan licht ongerief en de varkens maximaal matig ongerief. De commissie is er van overtuigd dat bij het voorstellen van de dierproeven adequaat invulling is gegeven aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en/of verfijning. Het ongerief is onvermijdelijk en noodzakelijk voor het realiseren van de doelstelling.

De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient

te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is naar het oordeel van de DEC voldaan.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - x De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



Melding Machtiging

- U kunt met dit formulier een machtiging afgeven of beëindigen.
- U machtigt een natuurlijk persoon (zoals een adviseur) of een rechtspersoon (zoals een BV, stichting, vereniging) om uw zaken voor u te behartigen. De machtiging is voor maximaal vijf jaar geldig.
- Meer informatie vindt u op www.zbo-ccd.nl.

1 Gegevens aanvrager

- 1.1 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam van de portefeuillehouder [REDACTED]
 KvK-nummer 18119381
 NVWA deelnemernummer 28600

2 Gegevens gemachtigde

- 2.1 Vul één van deze nummers van de gemachtigde in: KvK-nummer, of Burgerservicenummer (BSN)
 Geef aan welk nummer u invult.

KvK-nummer
 BSN [REDACTED]

- 2.2 Wat zijn de gegevens van de gemachtigde?

Naam gemachtigde [REDACTED] Dhr. Mw.
 Adres of postbus Postbus 205
 Postcode en Plaats 4940 AE Raamsdonksveer

3 Inhoud machtiging

- 3.1 Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Ja > Geef bij vraag 3.3 aan wat de gemachtigde voor u mag doen. Nee
- 3.2 Wilt u een machtiging intrekken? Ja > Ga door naar vraag 4 Nee
- 3.3 Wat mag de gemachtigde voor u doen? Een projectvergunning aanvragen Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift. Alle bovenstaande opties

4 Ondertekening

- 4.1 Ondertekenen het formulier en stuur het als bijlage met uw aanvraag mee via de beveiligde e-mailverbinding of per post: Ik heb dit formulier volledig en naar waarheid ingevuld. Ik verklaar dat ik bekend ben met alle voorwaarden van wet en regelgeving (Wod, dierproevenbesluit en dierproevenregeling).

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Naam gemachtigde

Datum

Handtekening
portefeuillehouder
van de instelling

Handtekening
gemachtigde

0 2 - 0 6 - 2 0 1 5



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV

Postbus 205

4940AE Raamsdonksveer



Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-2800028 (10 ct /min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD286002015169

Bijlagen

1

Datum 21 september 2015

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte meneer [REDACTED]

Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens' met aanvraagnummer AVD286002015169. U hebt uw aanvraag op 31 augustus 2015 met de bijhorende documenten aangevuld. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De onderzoeker zal zowel de go/no-go momenten als de criteria om een vervolg onderdeel uit te voeren met de IvD afstemmen.

U kunt met uw project 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens' starten. De vergunning wordt afgegeven van 21 september 2015 tot en met 1 augustus 2020. De looptijd van de vergunning wijkt af van uw aanvraag omdat de startdatum in uw aanvraag in het verleden ligt.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie [REDACTED] gevoegd. Dit advies is opgesteld op 26 augustus 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Datum
21 september 2015
Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD286002015169

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

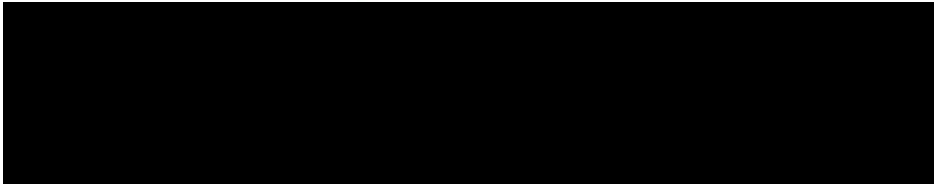
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163.

Bijlagen

- Vergunning
 - Hiervan deeluitmakend: - DEC-advies
 - Weergave wet en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Dopharma Research BV
 Adres: Zalmweg 24
 Postcode en woonplaats: 4940AE Raamsdonksveer
 Deelnemersnummer: 28600

deze projectvergunning voor het tijdvak 21 september 2015 tot en met 1 augustus 2020, voor het project 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens' met aanvraagnummer AVD286002015169, volgens advies van Dierexperimentencommissie [REDACTED]. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED].

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen bij digitale indiening op 8 juli 2015;
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 augustus 2015;
 - b. Niet-Technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 augustus 2015;
 - c. Advies van dierexperimentencommissie [REDACTED] d.d. 26 augustus 2015 en ontvangen op 31 augustus 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren voor het vergunde tijdvak	Ernst
Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens	Varkens en paarden	40 varkens 40 paarden	Varkens: matig Paarden: licht

Voorwaarde:

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen:

De onderzoeker zal zowel de go/no-go momenten als de criteria om een vervolg onderdeel uit te voeren met de IvD afstemmen.

In Artikel 10, eerste lid, onder a, Wet op de dierproeven, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onvermijdelijk is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade zal blijven

ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 23 september 2015 14:26
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: Terugkoppeling besluit CCD op aanvraag AVD286002015169

Geachte DEC leden,

Enige tijd geleden hebben wij een advies van u ontvangen betreffende aanvraag AVD286002015169, 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens'.

Wij danken u voor uw advies, en koppelen graag het oordeel van de CCD over deze aanvraag aan u terug. De CCD heeft besloten de vergunning, overeenkomstig uw advies, te verlenen. Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De onderzoeker zal zowel de go/no-go momenten als de criteria om een vervolg onderdeel uit te voeren met de IvD afstemmen.

De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

We hopen u op deze wijze voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

Inventaris Wob-verzoek W15-12									
nr.	document	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS 2015213								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Niet-technische samenvatting	x							
3	Projectvoorstel			x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1			x					
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x					
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3			x					
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4			x					
8	Bijlage beschrijving dierproeven 5			x					
9	Bijlage beschrijving dierproeven 6			x					
10	DEC-advies				x		x	x	
11	Mail ontvangstbevestiging 14-8-2015				x		x	x	
12	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
13	Factuur				x		x	x	
14	Advies CCD		x						x
15	Beschikking en vergunning				x		x	x	
16	Mail beschikking en vergunning 25-9-2015				x		x	x	
17	Mail terugkoppeling DEC 28-9-2015				x		x	x	



17 AUG 2015

1

Centrale Commissie Dierproeven

Aanvraag

Projectvergunning Dierproeven

Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 10800 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>30275924</td></tr><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>Postbus</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>[REDACTED] Utrecht</td></tr><tr><td>IBAN</td><td>NL27INGB0000425267</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	30275924	Straat en huisnummer	[REDACTED]	Postbus	[REDACTED]	Postcode en plaats	[REDACTED] Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																	
KvK-nummer	30275924																	
Straat en huisnummer	[REDACTED]																	
Postbus	[REDACTED]																	
Postcode en plaats	[REDACTED] Utrecht																	
IBAN	NL27INGB0000425267																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																	
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>Postbus</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>[REDACTED] Utrecht</td></tr><tr><td>IBAN</td><td>NL27INGB0000425267</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr></table>	Straat en huisnummer	[REDACTED]	Postbus	[REDACTED]	Postcode en plaats	[REDACTED] Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht						
Straat en huisnummer	[REDACTED]																	
Postbus	[REDACTED]																	
Postcode en plaats	[REDACTED] Utrecht																	
IBAN	NL27INGB0000425267																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[REDACTED]</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]		
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie	[REDACTED]																	
Afdeling	[REDACTED]																	
Telefoonnummer	[REDACTED]																	
E-mailadres	[REDACTED]																	
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[REDACTED]</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]		
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie	[REDACTED]																	
Afdeling	[REDACTED]																	
Telefoonnummer	[REDACTED]																	
E-mailadres	[REDACTED]																	

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741,- Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
 Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

13/8/2015

17 AUG 2015

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK s-GRAVENHAGE

bezoekadres

postadres

uw kenmerk
ons kenmerk

datum 13 augustus 2015
onderwerp Aanvraag projectvergunning

Mijne Dames en Heren,

Bijgaand zend ik u een projectvergunningaanvraag.

Correspondentieadres

Ik verzoek u vriendelijk de correspondentie aan portefeuillehouder te verzenden aan [redacted]
[redacted] Daarvoor kan in de adressering direct onder de naam van
de portefeuillehouder worden vermeld: t.a.v. [redacted]
[redacted] Utrecht.

Facturering

De vergunninghouder zal de leges voor de bijgaande aanvraag voldoen aan de CCD na
ontvangst van de factuur. U kunt op de factuur het onderstaande factuuradres gebruiken en
daarbij het vetgedrukte grootboeknummer vermelden.

Factuuradres

[redacted]
[redacted] Utrecht
o.v.v [redacted]

Ik verzoek u vriendelijk de factuur digitaal in te dienen. Via die route kunnen de leges het
snelst worden voldaan. Hiervoor kunt u gebruik maken van het volgende e-mail adres:
[redacted]

Het ondertekende aanvraagformulier is u per separate post toegezonden op 13 augustus
2015.

Met vriendelijke groet

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Om de kwaliteit van de resultaten van dierexperimenteel onderzoek te kunnen waarborgen is het noodzakelijk dat personeel over adequate biotechnische vaardigheid beschikt om de dierproeven te laten slagen. Gelet op artikel 2 van het Dierproevenbesluit 2014 en artikel 5 en 6 van de Dierproevenregeling 2014 is het vereist dat personen die dierproeven uitvoeren voldoende bevoegd en bekwaam zijn. Bekwaamheden moeten niet alleen worden verworven, maar ook worden onderhouden om de kwaliteit van dierproeven en het dierenwelzijn te kunnen waarborgen.

Daarom loopt in het GDL een opleidingsprogramma waarin verschillende routine biotechnische handelingen getraind worden. Hiervoor zijn proefdieren noodzakelijk. Het opleidingsprogramma is bestemd voor alle interne medewerkers in het kader van (bij)scholing en voor stagiairs van diverse proefdier gerelateerde opleidingen die stage lopen binnen het GDL. Onderzoekers kunnen ook worden getraind in eenvoudige biotechnische handelingen (met name bij muizen). Het onderwijsprogramma is nodig om biotechnische handelingen aan proefdieren volgens goed vakmanschap aan te leren en te onderhouden. Het onderwijs wordt gegeven aan de hand van de in het GDL kwaliteitssystem ISO 9001 beschreven protocollen (KAM documenten) voor de individuele handelingen. Gezien het aantal en de omvang zijn deze KAM documenten niet bijgevoegd. Ze zijn uiteraard op verzoek ter inzage beschikbaar. Een lijst van titels van deze KAM documenten voeg ik aan het einde van deze paragraaf ter informatie toe. Dit onderwijs is zeer moeilijk vervangbaar door andere methoden van onderwijs. Waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van technische hulpmiddelen, modellen en kadavers die het werken met levende dieren vervangen. Deze fase is echter voor de personen die het onderwijs en de trainingen volgen binnen het GDL meestal al een gelopen race. Desalniettemin passen wij deze methoden waar mogelijk toe om proefdiergebruik en de belasting van het individuele dier te verminderen. Personen moeten voldoende vaardig zijn om werkelijk met levende dieren in een experiment te kunnen werken. Ervaren krachten leveren betrouwbare en reproduceerbare resultaten, waardoor minder proefdieren in experiment nodig zijn. Wij achten het onze plicht om voortdurend onderzoek te doen naar mogelijkheden tot vervanging, verminderingen verfijning.

Lijst van titels van KAM documenten. (KAM documenten zijn levende documenten.)

Biotechniek, Stoffen toedienen

Hond: injectie subcutaan

Cavia: injectie subcutaan

Hond: Injectie intramusculair

Hamster: injectie intramusculair

Hond: Injectie intraveneus

Rat: implantatie subcutaan

Muis: injectie intramusculair
Konijn: injectie intramusculair
Konijn: injectie intraperitoneaal
Konijn: injectie intraveneus
Konijn: injectie subcutaan
Konijn: injectie intradermaal
Cavia: injectie intraperitoneaal
Cavia: injectie intramusculair
Hamster: injectie subcutaan
Geit: Injectie intramusculair
Varken: Injectie intramusculair
Kat: injectie intramusculair

Biotechniek, Monsters afnemen

Konijn: bloedafname via de oorarterie
Konijn: bloedafname via de oorvene
Konijn: bloedafname via plasmaferese
Rat: bloedafname via de V. saphena
Hond: afname urine bij vrouwelijke hond
Schaap/geit: bloedafname via de A. carotis
Knaagdieren: bloedafname via hartpunctie
Hond: Bloedafname uit de V. jugularis
Cavia: bloedafname via hartpunctie
Fret: bloedafname via de V. cava cranialis
Hond: Bloedafname via de V. cephalica
Kat: Bloedafname via de V. cephalica
Schaap/geit: Bloedafname via de V. jugularis
Kat: Bloedafname via de V. jugularis

Biotechniek, Chirurgie

Muis/rat: ovariectomie
Muis/rat: splenectomie
Muis/rat: nefrectomie
Konijn: implantatie subcutaan
Grote Dieren: Inbrengen van Schwanganzcatheter
Fret: implantatie transponder
Varken: Verblijfscatheter V. jugularis (operatief)

Biotechniek Knaagdieren

Muis/rat: intraveneuze injectie in staartvene
Muis: bloedafname middels wangprik (submandibulaire punctie)
Rat: injectie intraperitoneaal

Knaagdieren: injectie intradermaal
Muis/hamster: injectie intraperitoneaal
Rat: injectie intramusculair
Rat: injectie subcutaan
Muis: injectie subcutaan
Knaagdieren: orale toediening van vloeistoffen
Muis/rat: identificatie en afname DNA materiaal t.b.v. genotypering (oorknip)
Muis: vasectomie
Muis: superovuleren
Muis: NSET (wordt gemaakt)
Muis: saneren, embryotransplantatie, procedure.
Muis: embryo implanteren in eileider

Biotechniek Overig

Grote dieren: Orale toediening
Grote dieren: Bloedafname, toediening via en flushen van verblijfscatheter V. jugularis
Konijn: tatoueren
Zebravinken: fok (o.a. ringen)

Biotechniek Euthanasie, Analgesie, Anesthesie, Antibiotica

Konijn: injectie anesth. m.b.v. Hypnorm/Midazolam
Rat: intuberen
Dieren: Waakinfuus bij anesthesie
Konijn: premedicatie en inleiding
Euthanasiemethoden van proefdieren
Konijn: intuberen
Hond: anaesthesie
Varken: anaesthesie
Schaap/Geit: anaesthesie
Muis: sedatie/anesthesie K.X.A. (mix)
Anaesthesieverlag (pdf ingelezen)
Antiseptie bij steriele operaties van grote dieren
BuTrans (Buprenorfine) pleister aanbrengen
Grote dieren: Urine afname onder anaesthesie
Antibioticumbeleid in GDL

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Het aanleren en onderhouden van routine biotechnische handelingen door medewerkers van het GDL, stagiairs en onervaren onderzoekers bij verschillende diersoorten. Het gaat hierbij om het volgens de regels der kunst hanteren van de proefdieren en het volgens goed vakmanschap uitvoeren van handelingen als het geven van injecties, bloedafname, en kleine chirurgische interventies. Uit de beschikbaarheid van kundige docenten en positieve feedback van opleidingsinstellingen en onderzoeksgroepen blijkt de volledige haalbaarheid van dit project. Van de academische proefdiercentra was het GDL in het jaar 2000 de eerste door de Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC International) geaccrediteerde faciliteit in Nederland. Om deze belangrijke accreditatie ook in de toekomst te behouden is het noodzakelijk om binnen het GDL een onderwijsprogramma en vaardigheidstraining te hebben. Het GDL staat hierdoor internationaal hoog aangeschreven.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

In het GDL voeren interne medewerkers in opdracht van onderzoekers handelingen aan proefdieren uit. Het vaardigheidsspeil van de medewerkers moet middels training continu worden gewaarborgd zodat het dierexperimenteel onderzoek met een minimaal aantal dieren en een minimale belasting voor de dieren op gestandaardiseerde wijze wordt uitgevoerd. Het GDL traint als facilitaire instelling tevens stagiairs van diverse proefdier gerelateerde opleidingen in relevante praktijkvaardigheden, evenals onervaren onderzoekers die eenvoudige handelingen aan proefdieren uitvoeren. Ten bate van onderzoekers, betrouwbare resultaten van experimenten en vooral van de proefdieren in experiment dienen betreffende personen naast bevoegd vooral ook bekwaam te zijn, dus adequaat getraind. Dit alles in het kader van de huidige wet en regelgeving (o.a. herziene WoD). Voor ontwikkeling van de beste, veilige en minimaal invasieve behandelmethoden van ernstige ziekten van mens en dier is proefdieronderzoek nog niet vervangbaar.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

In de vaardigheidstraining en het onderwijsprogramma van het GDL worden de aan te leren en de te onderhouden relevante biotechnische handelingen en technieken per diersoort beschreven. In de opleiding is naast de (op voorhand genoten) theorie de uitvoering daarvan in de praktijk de belangrijkste pijler. In beginsel wordt indien mogelijk geoefend op modellen en kadavers van proefdieren (geen dierproef) en pas daarna vindt training onder begeleiding van een ervaren biotechnicus (docent) op een levend dier plaats. De verantwoordelijkheid voor de training ligt bij de docerende biotechnicus die het onderwijs begeleidt, en die ingrijpt wanneer een procedure misloopt of dreigt mis te lopen. Deze persoon zal het welzijn van de dieren waarborgen en zorgen dat een dier niet wordt overbelast. Stap voor stap wordt toegewerkt naar het zelfstandig en adequaat uitoefenen van de routine biotechnische handelingen bij de diersoort(en) waarmee men werkt of gaat werken. Dit geldt zowel voor interne medewerkers als voor stagiairs en onderzoekers. Voor de interne medewerker geldt dat na aanleren van relevante biotechnische handelingen de nadruk komt te liggen op het behouden van de vaardigheid waarmee aan de wettelijke bekwaamheidseisen wordt voldaan.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Ieder onderwijsprogramma bevat routine biotechnische handelingen zoals: hanteringstechnieken, identificatietechnieken, toedieningstechnieken, bloedafnametechnieken, swab technieken, narcosetechnieken (o.a. intuberen, aanleggen van bewakingslijnen), orgaanisolaties, euthanasiemethoden en enkele gangbare chirurgische interventies bij de betreffende diersoort (bijv. vasectomie bij de muis, vrijprepareren van de femur bij het konijn, aanleggen van verblijfskatheters, etc.). In de bijlagen bij deze aanvraag zullen de handelingen per onderwijsprogramma meer in detail worden beschreven.

De verschillende onderwijsprogramma's binnen het GDL zijn als volgt onderverdeeld:

1. Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor in het GDL gangbare kleine knaagdieren (muis, rat, cavia) en konijnen.
2. Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor in het GDL gangbare landbouwhuisdieren (varken, geit en schaap).
3. Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor vogels in het GDL, o.a. de soorten Zebravink en Kip
4. Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor vissen in het GDL, o.a. de Zebravis.
5. Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor honden in het GDL.
6. Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor bijzondere dieren in het GDL. Dit betreft diersoorten die buiten onderwijsprogramma GDL 1 t/m 5 vallen, o.a. Fret, Kat, Hamster, Katoenrat

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Het onderwijsprogramma van het GDL is opgedeeld naar diersoort. De hoofdmoot bestaat uit typische laboratoriumdieren als muis, rat en konijn. Daarnaast nemen grote proefdieren als varkens, schapen en geiten binnen het GDL een belangrijke positie in. We gebruiken enkele programma's waar meerdere diersoorten per onderstam van de *Vertebrata* binnen een programma kunnen vallen (bijv. vogels) en een programma voor verschillende soorten bijzondere dieren. Dit is nodig omdat wij door onderzoekers kunnen worden geconfronteerd met (voor de medewerkers) tot op heden minder gangbare proefdieren en dieren die door derden aangeboden worden aan ons Gezondheidsbewaking laboratorium waar nog geen ervaring mee is. Een recent voorbeeld vormen katoenratten. Voor onderwijsdoeleinden wordt bij voorkeur getraind op dieren van een onderzoeker zelf of dieren die door onderzoekers uit proef zijn genomen en worden aangeboden voor onderwijsdoeleinden. Daarnaast zullen zoveel mogelijk surplus dieren uit fok worden ingezet.

Het onderwijsprogramma wordt individueel opgesteld en vastgelegd in een trainingsrecord. Medewerkers zullen alleen onderwijs volgen met betrekking tot de diersoort(en) waar zij mee werken. Onderwijsprogramma's voor grote dieren zullen niet worden gevolgd door medewerkers die uitsluitend met muizen werken. Samen vormen de onderdelen die in 3.4.2. worden genoemd het onderwijs- en trainingsprogramma binnen het GDL.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor in het GDL gangbare kleine knaagdieren (muis, rat, cavia) en konijnen.
2	Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor in het GDL gangbare landbouwhuisdieren (varken, geit en schaap)
3	Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor vogels in het GDL
4	Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor vissen in het GDL
5	Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor honden in het GDL
6	Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor bijzondere dieren in het GDL



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 1 | Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor in het GDL gangbare kleine knaagdieren (muis, rat, cavia) en konijnen. |
- Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Het uitvoeren van biotechnische handelingen maakt een belangrijk onderdeel uit van de dagelijkse praktijk / beroepsuitoefening in een proefdiercentrum. Professioneel gedrag en technische vaardigheid is een vereiste. Deelname voor medewerkers en stagiairs aan het onderwijsprogramma is daarom verplicht, het onderwijselement maakt deel uit van de interne training. Het leerdoel is het aanleren, ontwikkelen en onderhouden van biotechnische vaardigheden (op de muis, rat, cavia en konijnen). Onderzoekers die in een vroeg stadium van hun onderzoek met muizen aangeven een bepaalde routinetechniek die noodzakelijk is voor hun onderzoek, zelf

aan te willen leren, kunnen wij een training aanbieden. De verantwoordelijk docent tekent de bekwaamheid pas af indien de trainee de aangeleerde techniek adequaat uitvoert. Alleen bij gebleken bekwaamheid mag de persoon de handelingen uitvoeren in het GDL. De IvD ziet daar op toe.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Ieder onderwijsprogramma bevat routine biotechnische handelingen zoals: hanteringstechnieken, identificatietechnieken, toedieningstechnieken, bloedafnametechnieken, swab technieken, narcose technieken (o.a. intuberen, aanleggen van bewakingslijnen), orgaanisolaties, euthanasiemethoden en enkele gangbare chirurgische interventies bij de betreffende diersoort.

Het leren **hanteren** (oppakken en vasthouden) van dieren is niet invasief en behoort tot de handelingen behorend bij de dierverzorging. Stagiairs en anderen die hier (nog) niet bekwaam in zijn, zullen hierin getraind worden. Voor het correct uitvoeren van opvolgende handelingen is het op juiste wijze hanteren van dieren cruciaal, bijvoorbeeld het **fixeren** (fixeren is het vastpakken van een dier zodat het noch zichzelf noch de uitvoerder kan verwonden) alvorens een handeling uit te voeren. Routine biotechnische handelingen worden indien nodig uitgevoerd met passende verdoving en pijnstilling. Dit is afhankelijk van de aard van de biotechnische handelingen en/of de vaardigheid van de trainee. Per handeling wordt de maximale frequentie in de tijd en de maximale duur bepaald. Na een onderwijshandeling met een dier is een passende rustperiode vastgesteld voordat handelingen herhaald mogen worden of andere handelingen mogen worden geoefend. Training van chirurgische technieken vinden altijd onder terminale verdoving plaats. In de werkprotocollen behorend bij deze bijlage zal hiervan een overzicht in detail worden gegeven.

Biotechnieken die bij de muis kunnen worden geoefend zijn:

1. Identificatietechnieken zoals tatoeage en oorknip (wettelijk geen dierexperimentele handeling)
2. Injectietechnieken (ip, sc, iv, im, id) en andere toedieningstechnieken als orale toediening (gavage), intranasale toediening (evt. onder verdoving).
3. Bloedafnametechnieken zoals hartpunctie (onder terminale verdoving), vena saphena, wangpunctie, staartsnede.
4. Swab technieken (bijv. vacht, mond/ keel, anus)
5. Narcosetechnieken (premedicatie, inleiding en onderhoud) en pijnbestrijding, zoals gasanesthesie, injectieanesthesie, lokale anesthesie, intuberen
6. Kleine chirurgische interventies zoals orgaanisolaties (bijv. eileiderisolatie, pancreasisolatie, splenectomie), biopten.
7. Vasectomie
8. Non surgical embryo transplantation (NSET) (inbrengen van een pipet in de vagina van de muis om embryo's in te brengen), deze methode zal de embryotransplantatie bij de muis t.z.t. gaan vervangen. Embryotransplantatie bij de muis: Embryodonoren worden gebracht tot superovulatie, daarna gepaard en vervolgens worden na euthanasie de embryo's geïsoleerd. Mannelijke gevasectomeerde dieren zijn nodig om te paren met fosters (voor schijndracht), bij fosterdieren worden onder narcose de embryo's geïmplanterd waarna de dieren uitjongen en na spenen worden de fosters geëuthanaseerd ten bate van microbiologische screening.
9. Euthanasiemethoden (bijv. cervicale dislocatie, verstikken door middel van CO₂/O₂ decapitatie, overdosis barbituraat)

Biotechnieken die bij de rat kunnen worden geoefend zijn: 1,2,3 (met uitzondering van staartsnede), 4, 5, 6, en 9.

Biotechnieken die bij de cavia kunnen worden geoefend zijn: 1 (tatoeage), 2 (vooralsnog de meest geoefende technieken), 3 (vooralsnog alleen hartpunctie), 4, 5, 6 (bijvoorbeeld subcutane implantatie (onder terminale verdoving)), 9 (overdosis barbituraat).

Biotechnieken die bij het konijn kunnen worden geoefend zijn: 1 (tatoeage), 2, 3 (zie onder), 4, 5, 6 (meer specifiek chirurgische interventies zoals subcutane implantatie, vrijprepareren van de femur, deze technieken worden altijd onder terminale verdoving uitgevoerd), 9 (overdosis barbituraat).

Bloedafnametechnieken (3) bij het konijn betreffen specifiek:

- Bloedafname uit bijv. oorarterie en oorvene
- Hartpunctie (terminaal onder verdoving)
- Plasmaferese (1 keer per 3 weken, onder sedatie). Dieren worden vaker gebruikt.

Ten slotte kan bij het konijn ook de volgende biotechniek onder terminale verdoving worden geoefend:

- Katheteriseren (bijv. a. carotis / v. jugularis)

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Het aantal te gebruiken dieren voor onderwijs hangt af van het aantal te trainen medewerkers en het aantal stagiairs. Het aangevraagde aantal benodigde dieren is gebaseerd op de thans wettelijk voorgeschreven vaardigheidstraining. Voor de toekomst maken we een schatting met inachtneming van de mogelijkheid onervaren onderzoekers training aan te bieden. Daarvoor zijn met een zekerheid grenzende waarschijnlijkheid een groter aantal dieren nodig. Wij gaan ervan uit dat onderzoekers met name training nodig hebben met muizen en met mindere mate met ratten. De kans dat hiervoor cavia's of konijnen worden aangevraagd is klein. Wij schatten nu in dat daarvoor 650 muizen en 25 ratten extra per jaar nodig zullen zijn. Het aantal te gebruiken dieren zal ook afhangen van hoe vaak er onderwijs wordt gegeven en van het feit dat er een rusttijd tussen dierproeven in acht wordt genomen. Per onderwijssessie is er een maximum aan te verrichten handelingen per dier. Tijdens onderwijshandelingen en achteraf (indien niet terminale biotechniek) worden de dieren intensief gemonitord. Waar mogelijk wordt hergebruik toegepast of worden handelingen door meerdere te trainen personen op een dier uitgevoerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: Muis, herkomst: surplus dieren (van het GDL uit fok (SPF) of uit experiment) (herkomstcode 1) of een geregistreerd fok- of afleveringsbedrijf in de EU, inclusief Nederland (herkomstcode 2), het gaat voornamelijk om volwassen dieren van verschillende leeftijden en er is geen geslachtsvoorkeur behalve voor NSET / embryotransplantatie. Geschatte benodigde aantallen: voor medewerkers en stagiairs gemiddeld 1050 dieren per jaar (ongeveer 400 dieren per jaar van dit aantal nodig voor het trainen van NSET). Voor het trainen van onderzoekers zal het bijna uitsluitend om muizen gaan. Daarom schatten wij in dat daarvoor gemiddeld 650 dieren per jaar noodzakelijk zullen zijn. Dat komt neer op 8500 muizen tijdens de looptijd van het project, het aandeel muizen is 89% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Diersoort: Rat, herkomst: surplus dieren van het GDL uit fok (indien mogelijk), dieren die door een onderzoeker worden aangeboden (herkomstcode 1, hergebruik) of een geregistreerd fok- of afleveringsbedrijf in de EU inclusief Nederland (herkomstcode 2). Het gaat voornamelijk om volwassen dieren van verschillende leeftijden, geslacht is niet relevant. Geschatte benodigde aantallen: voor medewerkers en stagiairs: gemiddeld 75 dieren per jaar. Voor het trainen van onderzoekers zullen daar naar schatting 25 dieren bijkomen. Het totaal aantal ratten komt neer op 500 tijdens de looptijd van het project, het aandeel ratten is 5% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Diersoort: Cavia, herkomst: dieren die door een onderzoeker worden aangeboden (herkomstcode 1, hergebruik) of surplus dieren van een geregistreerd fok- of afleveringsbedrijf in de EU, inclusief Nederland (herkomstcode 2). Het gaat om volwassen dieren van verschillende leeftijden, geslacht is ook hier niet

relevant. Geschatte benodigde aantallen: voor medewerkers en stagiairs: gemiddeld 10 dieren per jaar. Het totaal aantal cavia's komt op 50 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel cavia's is 0.53% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Diersoort: Konijn, herkomst: dieren die door een onderzoeker worden aangeboden (herkomstcode 1, hergebruik) of van een geregistreerd fok- of afleveringsbedrijf in de EU, inclusief Nederland (herkomstcode 2). Het gaat om volwassen (meest vrouwelijke) dieren van verschillende leeftijden. Geschatte benodigde aantallen: voor medewerkers en stagiairs: gemiddeld 25 dieren per jaar. Het totaal aantal konijnen komt op 125 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel konijnen is 1.3% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Samenvattend gaat het voor de looptijd van dit project om 9050 kleine knaagdieren en 125 konijnen.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Op basis van 3V principe en de voorwaarden van de herziene Wet op de Dierproeven (maximaal ongerief, algemene gezondheids- en welzijnstoestand, het ongerief van een opvolgende dierproef, diergeneeskundig advies) worden dieren hergebruikt. Per biotechniek wordt een maximale frequentie in tijd en duur bepaald en wordt een passende rusttijd vastgesteld. Op 1 dier kunnen meerdere technieken worden geoefend en verschillende personen oefenen, dit is afhankelijk van het ongerief dat de handeling veroorzaakt. Alle dieren worden dagelijks gemonitord en onverwacht ongerief wordt gemeld. Als het humaan eindpunt is bereikt zal een dier worden geëuthanaseerd.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Er wordt indien mogelijk in eerste instantie geoefend op modellen of kadavers, vervolgens op dieren onder terminale verdoving en daarna op een levend dier. In het trainingsproject wordt, voordat er op een dier wordt geoefend, gebruik gemaakt van filmpjes, demonstraties en het meekijken met handelingen door een bekwaam persoon. We gebruiken zo veel mogelijk dieren die aangeboden worden door onderzoekers en surplus dieren. We maken zo optimaal mogelijk gebruik van een dier (meerdere mensen, meerdere technieken) zonder een dier te overbelasten. Er wordt altijd verdoving en pijnstilling toegepast indien de handeling hierom vraagt. Een deel van de dierproeven vormt een voorbereiding op meer invasief onderwijs. Bijvoorbeeld: Een persoon moet een dier eerst op de juiste wijze kunnen fixeren voor een i.p. injectie kan worden toegediend. Aangeleerde injectietechnieken zijn noodzakelijk om een dier op een correcte wijze onder narcose brengen. Enzovoort. Zo wordt een optimale inzet van elk proefdier beoogd. Elke te trainen persoon staat onder verantwoordelijkheid van een ervaren biotechnicus (docent). De docent bepaalt wanneer de leercurve een volgende stap toelaat in het onderwijstraject. Mocht een procedure

onverhoopt anders uitpakken dan verwacht, dan grijpt de docent in. Indien het humaan eindpunt is bereikt zal een dier worden geëuthanaseerd. Een trainee mag een procedure of handeling pas zelfstandig uitvoeren wanneer de docent een handeling heeft afgetekend. Het aftekenen van een handeling kan plaatsvinden wanneer de geleerde techniek adequaat wordt uitgevoerd. Al het onderwijs en de vastgestelde bekwaamheden worden geregistreerd in een persoonlijke trainingsrecord.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Goede begeleiding door een ervaren docent van elke medewerker of andere persoon die getraind wordt. Bij het aanleren van technieken is er altijd begeleiding door een ervaren biotechnicus en er wordt naar gelang de handeling gebruik gemaakt van verdoving / pijnstilling. Alle dieren die voor onderwijs ingezet worden, worden nauwlettend gemonitord en bevindingen worden gemeld. Indien er (onverwacht) ongerief wordt geconstateerd wordt dit gemeld. Naar aanleiding van een melding wordt een passende actie ondernomen door de verantwoordelijk onderzoeker.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n.v.t

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Tot op heden zijn uitsluitend injectietechnieken bij cavia's geoefend, bij het geven van een injectie is pijnstilling of verdoving niet van toepassing, mochten er technieken worden geoefend die meer ongerief veroorzaken dan het op vakbekwame wijze geven van een injectie, dan zal wel verdoving en pijnstilling worden toegepast (in overleg met IvD / proefdierdeskundige).

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De biotechnische handelingen zullen het welzijn van de dieren aantasten. Door onervarenheid van trainees zal een biotechnische handeling soms meer ongerief kunnen veroorzaken dan voorzien. Ongelukjes zijn niet te voorkomen. Indien dit gebeurt, zal de docent ingrijpen om verder aantasten van het welzijn van een dier te voorkomen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zoals reeds aangegeven, onervarenheid van trainees. Het feit dat er met levende have wordt gewekt houdt intrinsiek in dat zich een complicatie voor kan doen. Dieren kunnen zeer verschillend reageren. Bij konijnen die moeten bijkomen na sedatie (alleen bij plasmaferese) moet extra opgelet worden of de dieren weer goed gaan eten en of de ontlasting op gang komt, konijnen zijn gevoelig voor darmmotiliteitstoornissen. Indien er in de toekomst niet terminale technieken onder sedatie worden geoefend bij cavia's moet na het bijkomen ook extra opgelet worden of de dieren weer goed gaan eten en of de ontlasting op gang komt, cavia's zijn (net als konijnen) gevoelig voor darmmotiliteitstoornissen.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Strikte begeleiding door de verantwoordelijk docent. Duidelijke instructie en begeleiding. Het toepassen van verdoving en pijnstilling. Dagelijkse monitoring en melding van (onverwacht) ongerief. In overleg met de verantwoordelijk onderzoeker worden passende maatregelen getroffen. Te allen tijde bewaken van humane eindpunten.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Tijdens een training kan een procedure mislopen. Bij het geven van een injectie kan onverhoopt een vitaal buikorgaan worden beschadigd, of een bloeding ontstaan. Op zo'n moment is het humaan eindpunt bereikt en zal een dier worden geëuthanaseerd. Het humane eindpunt wordt toegepast zodra zich er een onomkeerbare situatie voordoet. Met andere woorden als de prognose met betrekking tot spoedige verbetering slecht is. Ernstig ongerief moet worden voorkomen. Algemeen wordt het analogieprincipe gehanteerd: dat wil zeggen dat een handeling die bij een mens als pijnlijk wordt ervaren zo ook door dieren zal worden ervaren. Er zal in elke situatie van onverwacht ongerief een gepaste beslissing worden genomen op basis van een adequate welzijnsbeoordeling en prognose op spoedig herstel.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Schatting, 0-2% voor muis en rat, 0-5% voor cavia en konijn.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Vanwege het aantal handelingen aan een dier en omdat handelingen niet optimaal zullen worden uitgevoerd schatten wij het ongerief in als 'matig'.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Na mogelijk hergebruik – afhankelijk van de geoefende techniek- is het doel van de proef bereikt.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---|
| 2 | Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor in het GDL gangbare landbouwhuisdieren (varken, geit en schaap) |
- Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Het uitvoeren van biotechnische handelingen maakt een belangrijk onderdeel uit van de dagelijkse praktijk / beroepsuitoefening in een proefdiercentrum. Professioneel gedrag en technische vaardigheid is een vereiste. Deelname voor medewerkers en stagiairs aan het onderwijsprogramma is daarom verplicht, het onderwijselement maakt deel uit van de interne training. Het leerdoel is het aanleren, ontwikkelen en onderhouden van biotechnische vaardigheden (op varkens, geiten en schapen). De verantwoordelijk docent tekent de bekwaamheid pas af indien de trainee de aangeleerde techniek adequaat uitvoert. Alleen bij gebleken bekwaamheid mag de persoon de handelingen uitvoeren in het GDL. De IvD ziet daar op toe.

Onderzoekers worden op deze manier bij hun onderzoek met varkens, geiten en schapen bijgestaan door ervaren biotechnici.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Ieder onderwijsprogramma bevat routine biotechnische handelingen zoals: hanteringstechnieken, identificatietechnieken (wettelijk geen dierexperimentele handeling), toedieningstechnieken, bloedafnametechnieken, swab technieken, narcose technieken (o.a. intuberen, aanleggen van bewakingslijnen), orgaanisolaties, euthanasiemethoden en enkele gangbare chirurgische interventies bij de betreffende diersoort.

Het leren **hanteren** van dieren behoort tot de handelingen behorend bij de dierverzorging. Stagiairs en anderen die hier (nog) niet bekwaam in zijn, zullen hierin getraind worden. Voor het correct uitvoeren van opvolgende handelingen is het op juiste wijze hanteren van dieren cruciaal, bijvoorbeeld het **fixeren** (fixeren is bij een groot dier het vastzetten van een dier zodat het noch zichzelf noch de uitvoerder kan verwonden) alvorens een handeling uit te voeren. Routine biotechnische handelingen worden indien nodig uitgevoerd met passende verdoving en pijnstilling. Dit is afhankelijk van de aard van de biotechnische handelingen en/of de vaardigheid van de trainee. Per handeling wordt de maximale frequentie in de tijd en de maximale duur bepaald. Na een onderwijshandeling met een dier is een passende rustperiode vastgesteld voordat handelingen herhaald mogen worden of andere handelingen mogen worden geoefend. Training van chirurgische technieken vinden altijd onder terminale verdoving plaats. In de werkprotocollen behorend bij deze bijlage zal hiervan een overzicht in detail worden gegeven. Bij het varken, de geit en het schaap worden uiteenlopende biotechnieken getraind, hieronder volgt een opsomming van de technieken per diersoort.

Indien dieren in experiment van een onderzoeker mogen worden gebruikt zal dat uitsluitend gebeuren wanneer dit niet negatief interfereert met de proef en alleen na overleg en met instemming van de onderzoeker.

De biotechnieken die bij het varken kunnen worden geoefend zijn:

1. Injectietechnieken (sc, iv, im, id) en andere toedieningstechnieken als orale toediening (gavage). Het dier wordt meermaals gebruikt.
 2. Bloedafnametechnieken
 3. Narcosetechnieken (premedicatie, inleiding, intubatie en onderhoud) en pijnbestrijding, zoals gasanesthesie, injectieanesthesie, lokale anesthesie en het aanleggen van bewakingslijnen.
- Nadat een dier onder volledige anesthesie is gebracht kunnen diverse biotechnische handelingen / chirurgische interventies worden uitgevoerd zoals:
4. Vaten vrijprepareren
 5. Laparotomie
 6. Hechttechnieken
 7. Plaatsen van Swan Ganz katheter
 8. Thoracotomie
 9. Vrijprepareren van de aorta voor canulatie, canulatie van een harttoer, vrijleggen van coronair vaten
 10. Sheaths (lieskatheters) inbrengen in A. femoralis, katheteriseren van A. carotis met doorlichting en v. jugularis met ondertunneling naar de nek (blijf katheter).
 11. Aanprikken van arteriën
 12. Tijdens chirurgie gebruikte medicatie testen (zeldzaam, bijvoorbeeld nieuwe pijnstillers)

13. Katheteriseren: urinekatheterisatie, hartkatheterisatie, orgaankatheterisatie
14. Orgaanresecties.
15. Euthanasiemethoden (overdosis barbituraat, verbloeden).

Handelingen zoals beschreven onder punt 4 t/m15 zijn terminale experimenten. Op het einde zullen dieren met een overdosis barbituraten worden geëuthanaseerd.

De biotechnieken die bij de geit kunnen worden geoefend zijn:

1. Injectietechnieken (sc, iv, im, id) en andere toedieningstechnieken als orale toediening en intranasale toediening. Het dier kan meermaals gebruikt worden.
2. Bloedafnametechnieken (v. jugularis)
3. Narcosetechnieken. Na het geven van premedicatie en inleiding van de anesthesie kan intubatie worden geoefend. Ook is het mogelijk om verschillende narcosetechnieken zoals gasanesthesie, injectieanesthesie, lokale anesthesie, etc. te oefenen.
4. Het aanleggen van veneuze en arteriële bewakingslijnen onder volledige narcose (dit gebeurt tijdens of na andere experimenten met dieren van een onderzoeker).

De biotechnieken die bij het schaap kunnen worden geoefend zijn:

1. Injectietechnieken (sc, iv, im, id) en andere toedieningstechnieken als orale toediening en intranasale toediening. Het dier kan meermaals gebruikt worden.
2. Bloedafnametechnieken (v. jugularis)
3. Narcosetechnieken. Na het geven van premedicatie en inleiding van de anesthesie kan intubatie worden geoefend. Ook is het mogelijk om verschillende narcosetechnieken zoals gasanesthesie, injectieanesthesie, lokale anesthesie, etc. te oefenen.
4. Het aanleggen van veneuze en arteriële bewakingslijnen onder volledige narcose (dit gebeurt tijdens of na andere experimenten met dieren van een onderzoeker).
5. Katheterisatie van het hart met doorlichting. (Via a. femoralis of a. carotis wordt een katheter ingebracht en onder doorlichten opgeschoven naar de kransslagaders.)

Nadat een varken, geit of schaap onder volledige anesthesie is gebracht kunnen diverse biotechnische handelingen / chirurgische interventies worden uitgevoerd. Dit zijn mogelijk in het GDL nog onbeschreven, en dus geen standaardtechnieken. Deze technieken hangen af van de vraag van een onderzoeker. Er zal, indien een 'nieuwe' techniek moet worden geoefend, contact op worden genomen met de IvD en proefdierdeskundige en met experts (bijvoorbeeld de faculteit diergeneeskunde).

De volgende techniek zal zeer waarschijnlijk bij het schaap geoefend gaan worden:

6. Infarceren door LAD (Left Anterior Descending coronair) coil embolisatie ten bate van training EU hartchirurgen (zie DEC 2011.II.08.133).
Het is bekend dat deze techniek een hoge mortaliteit kent. Naar schatting overlijdt 35- 40% tijdens of vlak na de operatie. Dieren die met de infarcering een dag overleven, willen wij van het onderzoeksprogramma GDL overschrijven naar het trainingsprotocol van de hartchirurgen. Het zal per jaar hooguit om enkele dieren gaan.

Voor zowel varkens, geiten als schapen geldt dat eventuele sedatie uitsluitend met een passende rustperiode toegepast wordt indien een dier wordt hergebruikt. Surplus dieren worden in principe maximaal 3 maanden gebruikt voor onderwijsdoeleinden.

Indien

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Het aantal te gebruiken dieren voor onderwijs hangt af van het aantal te trainen medewerkers en het aantal stagiairs. Het aangevraagde aantal benodigde dieren is gebaseerd op de thans wettelijk voorgeschreven vaardigheidstraining. Voor de toekomst maken we een schatting van het benodigde aantal dieren met inachtneming van de mogelijkheid onervaren onderzoekers training aan te bieden. Wij gaan ervan uit dat onderzoekers met name training nodig hebben met muizen en in mindere mate met ratten, de kans dat hiervoor landbouwhuisdieren worden gebruikt is zeer klein. Het aantal te gebruiken dieren zal ook afhangen van hoe vaak er onderwijs wordt gegeven en van het feit dat we een rusttijd tussen dierproeven in acht nemen. Per onderwijssessie is er een maximum aan te verrichten handelingen per dier. Tijdens onderwijshandelingen en achteraf (indien niet terminale biotechniek) worden de dieren intensief gemonitord. Waar mogelijk wordt hergebruik toegepast of worden handelingen door meerdere te trainen personen op een dier uitgevoerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: varkens (meestal mestvarkens, soms minivarkens). Herkomst: Over het algemeen geldt dat alle handelingen geoefend worden met dieren die gebruikt worden in experiment. Indien dit niet mogelijk is, worden er surplus dieren gebruikt die na afloop van het experiment door een onderzoeker beschikbaar zijn gesteld (herkomstcode 1, hergebruik). In zeer zeldzame gevallen zal een dier specifiek voor onderwijs worden aangekocht. De herkomst van de mestvarkens betreft een niet geregistreerde fok / aflevering in Nederland (SPF varkensbedrijf Van Beek, Lelystad) (herkomstcode 3). Wanneer het minivarkens(bijv. Göttingen mini pig) betreft kan de herkomst ook een geregistreerd fok- of afleveringsbedrijf in de EU zijn (herkomstcode 2). Het gaat in het geval van varkens om (meestal vrouwelijke) dieren van zo'n 60-70 kg. Geschatte benodigde aantallen: gemiddeld 10 dieren per jaar. Het totaal aantal varkens komt op 50 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel varkens is 0.53% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Diersoort: geit. Herkomst: Voor alle handelingen geldt dat geoefend wordt met dieren die gebruikt worden in experiment. Indien dit niet mogelijk is, worden er surplus dieren gebruikt die na afloop van het experiment door een onderzoeker beschikbaar zijn gesteld (herkomstcode 1, hergebruik). Er worden in principe geen dieren specifiek voor onderwijs aangekocht. Het gaat voornamelijk om volwassen vrouwelijke dieren. Geschatte benodigde aantallen: maximaal 5 dieren per jaar. Het totaal aantal geiten komt op 25 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel geiten is naar boven afgerond 0.3% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Diersoort: schaaap. Herkomst: Voor alle handelingen geldt dat geoefend wordt met dieren die gebruikt worden in experiment. Indien dit niet mogelijk is, worden er surplus dieren gebruikt die na afloop van het experiment door een onderzoeker beschikbaar zijn gesteld (herkomstcode 1, hergebruik). Er worden mogelijk alleen dieren specifiek voor onderwijs aangekocht in verband met het beschrevene onder A6. De herkomst van deze schapen betreft een niet geregistreerde fok / aflevering in Nederland (meestal van het schapenbedrijf van de faculteit Diergeneeskunde , ' Tolakker', Utrecht) (herkomstcode 3). Het gaat dan om jongvolwassen vrouwelijke dieren. Geschatte benodigde aantallen: maximaal 5 dieren per jaar. Het totaal aantal schapen komt op 25 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel schapen is naar boven afgerond 0.3% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL

Indien dieren in experiment van een onderzoeker mogen worden gebruikt zal dat uitsluitend gebeuren wanneer dit niet negatief interfereert met de proef en alleen na overleg en met instemming van de onderzoeker.

Alleen personen die gezien hun opleidingstraject voldoende bekwaam zijn voeren handelingen uit op dieren van een onderzoeker in experiment. De docent beslist of een trainee hier aan toe is. Zo wordt het risico op beïnvloeding / mislukking van het experiment tot een minimum beperkt.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Op basis van 3V principe en de voorwaarden van de herziene Wet op de Dierproeven (maximaal ongerief, algemene gezondheids- en welzijnstoestand, het ongerief van een opvolgende dierproef, diergeneeskundig advies) worden dieren hergebruikt. Per biotechniek wordt een maximale frequentie in tijd en duur bepaald en wordt een passende rusttijd vastgesteld. Bij het varken gaat het bijna uitsluitend om het oefenen van biotechnieken onder terminale anesthesie. Bij geiten en schapen gaat het bijna altijd om dieren van een onderzoeker of surplus dieren die door een onderzoeker zijn aangeboden. Alle dieren worden dagelijks gemonitord en onverwacht ongerief wordt gemeld. Een dier wordt pas hergebruikt wanneer het volledig is hersteld van een voorgaande biotechniek. Als het humaan eindpunt is bereikt zal een dier worden geëuthanaseerd

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Er wordt indien mogelijk in eerste instantie 'droog' geoefend op modellen of kadavers, vervolgens op dieren onder terminale verdoving en daarna op een levend dier. In het trainingsproject wordt, voordat er op een dier wordt geoefend, gebruik gemaakt van filmpjes, demonstraties en het meekijken met handelingen door een bekwaam persoon. We gebruiken bijna uitsluitend dieren die aangeboden worden door onderzoekers. We maken zo optimaal mogelijk gebruik van een dier (meerdere mensen, meerdere technieken) zonder een dier te overbelasten. Er wordt altijd verdoving en pijnstilling toegepast indien de handeling hierom vraagt. Een deel van de dierproeven vormt een voorbereiding op meer invasief onderwijs. Aangeleerde injectietechnieken zijn noodzakelijk om een dier op een correcte wijze onder narcose brengen en bijvoorbeeld het intuberen te oefenen. Enzovoort. Zo wordt een optimale inzet van elk proefdier beoogd. Elke te trainen persoon staat onder verantwoordelijkheid van een ervaren biotechnicus (docent). De docent bepaalt wanneer de leercurve een volgende stap toelaat in het onderwijstraject. Mocht een procedure onverhoopt anders uitpakken dan verwacht, dan grijpt de docent in. Indien het humaan eindpunt is bereikt zal een dier worden geëuthanaseerd. Een trainee mag een procedure of handeling pas zelfstandig uitvoeren wanneer de docent een handeling heeft afgetekend. Het aftekenen van een handeling kan plaatsvinden wanneer de geleerde techniek adequaat wordt uitgevoerd. Al het onderwijs en de vastgestelde bekwaamheden worden geregistreerd in een persoonlijke trainingsrecord.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Goede begeleiding door een ervaren docent van elke medewerker of andere persoon die getraind wordt. Bij het aanleren van technieken is er altijd begeleiding door een ervaren biotechnicus en er wordt naar gelang de handeling gebruik gemaakt van verdoving / pijnstilling. Alle dieren die voor onderwijs ingezet worden, worden nauwlettend gemonitord en bevindingen worden gemeld. Indien er (onverwacht) ongerief wordt geconstateerd wordt dit gemeld. Naar aanleiding van een melding wordt een passende actie ondernomen door de verantwoordelijk onderzoeker.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De biotechnische handelingen zullen het welzijn van de dieren aantasten. Door onervarenheid van trainees zal een biotechnische handeling soms meer ongerief kunnen veroorzaken dan voorzien. Ongelukjes zijn niet te voorkomen. Indien dit gebeurt, zal de docent ingrijpen om verder aantasten van het welzijn van een dier te voorkomen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zoals reeds aangegeven, onervarenheid van trainees. Het feit dat er met levende have wordt gewerkt houdt intrinsiek in dat zich een complicatie voor kan doen. Dieren kunnen zeer verschillend reageren.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Strikte begeleiding door de verantwoordelijk docent. Duidelijke instructie en begeleiding. Het toepassen van verdoving en pijnstilling. Dagelijkse monitoring en melding van (onverwacht) ongerief. In overleg met de verantwoordelijk onderzoeker worden passende maatregelen getroffen. Te allen tijde bewaken van humane eindpunten.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Tijdens een training kan een procedure mislopen. Bij een ingreep kan onverhoopt een vitaal orgaan worden beschadigd, of een bloeding ontstaan. Op zo'n moment is het humane eindpunt bereikt en zal een dier worden geëuthanaseerd. Het humane eindpunt wordt toegepast zodra zich er een onomkeerbare situatie voordoet. Met andere woorden als de prognose met betrekking tot spoedige verbetering slecht is. Ernstig ongerief moet worden voorkomen. Algemeen wordt het analogieprincipe gehanteerd: dat wil zeggen dat een handeling die bij een mens als pijnlijk wordt ervaren zo ook door dieren zal worden ervaren. Er zal in elke situatie van onverwacht ongerief een gepaste beslissing worden genomen op basis van een adequate welzijnsbeoordeling en prognose op spoedig herstel.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Schatting voor alle diersoorten, 0-2% met uitzondering van de procedure onder A bij schaap, punt 6 beschreven (infarceren): hier tot 40%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Vanwege het aantal handelingen aan een dier en omdat handelingen niet optimaal zullen worden uitgevoerd schatten wij het ongerief in als 'matig'. Bij

varkens meestal terminaal.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Bij schapen en geiten worden de dieren niet standaard als onderdeel van het experimente of na afloop van het experimente gedood. Bij varkens wel, daar is na mogelijk hergebruik – afhankelijk van de geoefende techniek- het doel van de proef bereikt

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|--|
| <input type="text" value="3"/> | <input type="text" value="Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor vogels in het GDL"/> |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Het uitvoeren van biotechnische handelingen maakt een belangrijk onderdeel uit van de dagelijkse praktijk / beroepsuitoefening in een proefdiercentrum. Professioneel gedrag en technische vaardigheid is een vereiste. Deelname voor medewerkers en stagiairs aan het onderwijsprogramma is daarom verplicht, het onderwijselement maakt deel uit van de interne training. Het leerdoel is het aanleren, ontwikkelen en onderhouden van biotechnische vaardigheden (op vogels). De verantwoordelijk docent tekent de bekwaamheid pas af indien de trainee de aangeleerde techniek adequaat uitvoert. Alleen bij gebleken bekwaamheid mag de persoon de handelingen uitvoeren in het GDL. De IvD ziet daar op toe. Onderzoekers worden op deze manier bij hun onderzoek met vogels bijgestaan door ervaren biotechnici.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Ieder onderwijsprogramma bevat routine biotechnische handelingen zoals: hanteringstechnieken, identificatietechnieken, toedieningstechnieken, bloedafnametechnieken, swab technieken, narcose technieken (o.a. intuberen, aanleggen van bewakingslijnen), orgaanisolaties, euthanasiemethoden en enkele gangbare chirurgische interventies bij de betreffende diersoort.

Het leren **hanteren** van dieren behoort tot de handelingen behorend bij de dierverzorging. Stagiairs en anderen die hier (nog) niet bekwaam in zijn, zullen hierin getraind worden. Voor het correct uitvoeren van opvolgende handelingen is het op juiste wijze hanteren van dieren cruciaal, bijvoorbeeld het **fixeren** (fixeren is het vastpakken van een dier zodat het noch zichzelf noch de uitvoerder kan verwonden) alvorens het dier een injectie te geven. Routine biotechnische handelingen worden uitgevoerd met al dan niet passende verdoving en pijnstilling. Per handeling wordt de maximale frequentie in de tijd en de duur bepaald (bij vogels over het algemeen enkele minuten). Na een onderwijshandeling met een dier is een passende rustperiode vastgesteld voordat handelingen herhaald mogen worden of andere handelingen mogen worden geoefend. In het werkprotocol behorend bij deze bijlage zal hiervan een overzicht in detail worden gegeven.

De biotechnieken die bij vogels kunnen worden geoefend zijn:

1. Injectietechnieken (ip, sc, iv, **im**, id, it) en andere toedieningstechnieken als orale toediening en **intranasale toediening**. Het dier kan meermaals gebruikt worden.
2. Bloedafnametechnieken (meestal vleugelvene)
3. Ringen van bijv. zebra vinken (dit is een identificatietechniek en wettelijk gezien geen dierexperimentele handeling).
4. Euthanasiemethoden (cervicale dislocatie, overdosis barbituraat, verstikken door middel van CO₂/O₂) methoden volgens Eur. Richtlijn 2010/63/EU annex IV.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Het aantal te gebruiken dieren voor onderwijs is minimaal, daar alle handelingen over het algemeen worden geoefend met dieren van een onderzoeker die gebruikt worden in een experiment. Het aangevraagde aantal vogels is gebaseerd op de thans wettelijk voorgeschreven vaardigheidstraining. Voor de toekomst maken we een schatting van het benodigde aantal dieren met inachtneming van de mogelijkheid onervaren onderzoekers training aan te bieden. Wij gaan ervan uit dat onderzoekers met name training nodig hebben met muizen en in mindere mate met ratten, de kans dat hiervoor vogels worden gebruikt is zeer klein. Per sessie is er een maximum aan te verrichten handelingen per dier. Tijdens onderwijshandelingen en achteraf (indien niet terminale biotechniek) worden de dieren intensief gemonitord. Waar mogelijk wordt hergebruik toegepast of worden handelingen door meerdere te trainen personen op een dier uitgevoerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: Vogels, momenteel zijn er alleen kippen en zebra's in het GDL, het is echter niet uit te sluiten dat er in de toekomst ook andere vogelsoorten in experimenten zullen worden gebruikt. Herkomst: Voor alle handelingen geldt dat geoefend wordt met dieren die gebruikt worden in experiment. Indien dit niet mogelijk is, worden er surplus dieren gebruikt die na afloop van het experiment door een onderzoeker beschikbaar zijn gesteld (herkomstcode 1, hergebruik). Indien er onverhoopt vogels moeten worden aangekocht kan de herkomst een niet geregistreerde fok / aflevering in Nederland zijn. (herkomstcode 3). Geschatte benodigde aantallen: maximaal 20 dieren per jaar. Het totaal aantal vogels komt op 100 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel vogels is naar boven afgerond 1.1% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Indien dieren in experiment van een onderzoeker mogen worden gebruikt zal dat uitsluitend gebeuren wanneer dit niet negatief interfereert met de proef en alleen na overleg en met instemming van de onderzoeker. Alleen personen die gezien hun opleidingstraject voldoende bekwaam zijn voeren handelingen uit op dieren van een onderzoeker in experiment. De docent beslist of een trainee hier aan toe is. Zo wordt het risico op beïnvloeding / mislukking van het experiment tot een minimum beperkt

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Op basis van 3V principe en de voorwaarden van de herziene Wet op de Dierproeven (maximaal ongerief, algemene gezondheids- en welzijnstoestand, het ongerief van een opvolgende dierproef, diergeneeskundig advies) worden dieren hergebruikt. Per biotechniek wordt een maximale frequentie in tijd en duur bepaald en wordt een passende rusttijd vastgesteld. Bij vogels gaat het in principe altijd om dieren van een onderzoeker of dieren die door een onderzoeker zijn aangeboden. Alle dieren worden dagelijks gemonitord en onverwacht ongerief wordt gemeld. Een dier wordt pas hergebruikt wanneer het volledig is hersteld van een voorgaande biotechniek. Surplus dieren worden in principe maximaal 3 maanden gebruikt voor onderwijs. Als het humaan eindpunt is bereikt zal een dier in overleg met de onderzoeker worden geëuthanaseerd.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Er wordt indien mogelijk in eerste instantie 'droog' geoefend op modellen of kadavers, vervolgens op dieren onder terminale verdoving en daarna op een levend dier. In het trainingsproject wordt, voordat er op een dier wordt geoefend, gebruik gemaakt van filmpjes, demonstraties en het meekijken met handelingen door een bekwaam persoon. We gebruiken bijna uitsluitend dieren die aangeboden worden door onderzoekers. We maken zo optimaal mogelijk gebruik van een dier (meerdere mensen, meerdere technieken) zonder een dier te overbelasten. Er wordt altijd verdoving en pijnstilling toegepast indien de handeling hierom vraagt. Een deel van de dierproeven vormt een voorbereiding op meer invasief onderwijs. Bijvoorbeeld: Een persoon moet een dier eerst op de juiste wijze kunnen fixeren alvorens een injectie toegediend kan worden. Er wordt een optimale inzet van elk proefdier beoogd. Elke te trainen persoon

staat onder verantwoordelijkheid van een ervaren biotechnicus (docent). De docent bepaalt wanneer de leercurve een volgende stap toelaat in het

onderwijstraject. Mocht een procedure onverhoopt anders uitpakken dan verwacht, dan grijpt de docent in. Indien het humaan eindpunt is bereikt zal een dier worden geëuthanaseerd. Een trainee mag een procedure of handeling pas zelfstandig uitvoeren wanneer de docent een handeling heeft afgetekend. Het aftekenen van een handeling kan plaatsvinden wanneer de geleerde techniek adequaat wordt uitgevoerd. Al het onderwijs en de vastgestelde bekwaamheden worden geregistreerd in een persoonlijke trainingsrecord.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Goede begeleiding door een ervaren docent van elke medewerker of andere persoon die getraind wordt. Bij het aanleren van technieken is er altijd begeleiding door een ervaren biotechnicus en er wordt naar gelang de handeling gebruik gemaakt van verdoving / pijnstilling. Alle dieren die voor onderwijs ingezet worden, worden nauwlettend gemonitord en bevindingen worden gemeld. Indien er (onverwacht) ongerief wordt geconstateerd wordt dit gemeld. Naar aanleiding van een melding wordt een passende actie ondernomen door de verantwoordelijk onderzoeker.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

De technieken die regelmatig worden geoefend zoals hanteren, ringen, een injectie geven of bloedafname uit de vleugelvele geven geen of maar zeer kortstondig een pijnbeleving. Indien trainen van invasievere technieken noodzakelijk is zal er wel verdoving en pijnstilling worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De biotechnische handelingen zullen het welzijn van de dieren aantasten. Door onervarenheid van trainees zal een biotechnische handeling soms meer ongerief kunnen veroorzaken dan voorzien. Ongelukjes zijn niet te voorkomen. Indien dit gebeurt, zal de docent ingrijpen om verder aantasten van het welzijn van een dier te voorkomen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zoals reeds aangegeven, onervarenheid van trainees. Het feit dat er met levende have wordt gewekt houdt intrinsiek in dat zich een complicatie voor kan doen. Dieren kunnen zeer verschillend reageren.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Strikte begeleiding door de verantwoordelijk docent. Duidelijke instructie en begeleiding. Het toepassen van verdoving en pijnstilling. Dagelijkse monitoring en melding van (onverwacht) ongerief. In overleg met de verantwoordelijk onderzoeker worden passende maatregelen getroffen. Te allen tijde bewaken van humane eindpunten.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Tijdens een training kan een procedure mislopen. Bij een ingreep kan bijvoorbeeld onvooft een ernstige complicatie ontstaan. Op zo'n moment wordt door de docent ingegrepen. Indien het humaan eindpunt bereikt is zal een dier worden geëuthanaseerd. Het humane eindpunt wordt toegepast zodra zich er een onomkeerbare situatie voordoet. Met andere woorden als de prognose met betrekking tot spoedige verbetering slecht is. Ernstig ongerief moet worden

voorkomen. Algemeen wordt het analogieprincipe gehanteerd: dat wil zeggen dat een handeling die bij een mens als pijnlijk wordt ervaren zo ook door dieren zal worden ervaren. Er zal in elke situatie van onverwacht ongerief een gepaste beslissing worden genomen op basis van een adequate welzijnsbeoordeling en prognose op spoedig herstel.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Schatting: 0-2%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Vanwege het aantal handelingen aan een dier en omdat handelingen niet optimaal zullen worden uitgevoerd schatten wij het ongerief in als 'matig'.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Dieren zullen alleen worden geëuthanaseerd op grond van een bestaand protocol

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|--|
| <input type="text" value="4"/> | <input type="text" value="Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor vissen in het GDL"/> |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Het uitvoeren van biotechnische handelingen maakt een belangrijk onderdeel uit van de dagelijkse praktijk / beroepsuitoefening in een proefdiercentrum. Professioneel gedrag en technische vaardigheid is een vereiste. Deelname voor medewerkers en stagiairs aan het onderwijsprogramma is daarom verplicht, het onderwijselement maakt deel uit van de interne training. Het leerdoel is het aanleren, ontwikkelen en onderhouden van biotechnische vaardigheden (op vissen). Vissen worden momenteel niet binnen het GDL gehuisvest, maar ze worden wel door derden aangeboden aan het laboratorium Gezondheidsbewaking voor microbiële screening. De analisten van het laboratorium hebben daarom training nodig. De verantwoordelijk docent tekent de bekwaamheid pas af indien de trainee de aangeleerde techniek adequaat uitvoert. Alleen bij gebleken bekwaamheid mag de persoon de handelingen uitvoeren in het GDL. De IVD

ziet daar op toe.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

De enige techniek die regelmatig bij vissen wordt getraind is

1. Euthanasiemethode (middels een overdosis benzocaine in het euthanasiebad)

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Het aantal te gebruiken dieren voor onderwijs is minimaal, daar alle handelingen worden geoefend met dieren van een onderzoeker die gebruikt worden in een experiment. Het aangevraagde aantal vissen is gebaseerd op de thans wettelijk voorgeschreven vaardigheidstraining. Voor de toekomst maken we een schatting van het benodigde aantal dieren met inachtneming van de mogelijkheid onervaren onderzoekers training aan te bieden. Tijdens onderwijsbehandelingen worden de dieren intensief gemonitord

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: Vissen, momenteel zijn er alleen Zebra-vissen die aangeboden worden aan het laboratorium Gezondheidsbewaking van het GDL, het is echter niet uit te sluiten dat er in de toekomst ook andere vissoorten aan het laboratorium Gezondheidsbewaking zullen worden aangeboden of in experimenten zullen worden gebruikt. Herkomst: Voor alle handelingen geldt dat geoefend wordt met dieren die gebruikt worden in experiment of dieren die voor microbiologische screening worden aangeboden. Indien dit niet mogelijk is, worden er surplus dieren gebruikt die na afloop van het experiment door een onderzoeker beschikbaar zijn gesteld (herkomstcode 1, hergebruik). Geschatte benodigde aantallen: maximaal 10 dieren per jaar. Het totaal aantal vissen komt op 50 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel vissen is 0,53% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Indien dieren in experiment van een onderzoeker mogen worden gebruikt zal dat uitsluitend gebeuren wanneer dit niet negatief interfereert met de proef en alleen na overleg en met instemming van de onderzoeker.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Er wordt indien mogelijk in eerste instantie 'droog' geoefend op modellen of kadavers, vervolgens op dieren onder terminale verdoving en daarna op een levend dier. In het trainingsproject wordt, voordat er op een dier wordt geoefend, gebruik gemaakt van filmpjes, demonstraties en het meekijken met handelingen door een bekwaam persoon. We gebruiken uitsluitend dieren die aangeboden worden door onderzoekers of surplus dieren die aangeboden worden door onderzoekers. We maken zo optimaal mogelijk gebruik van een dier (meerdere mensen kijken mee bij handelingen aan een dier). Er wordt een optimale inzet van elk proefdier beoogd. Elke te trainen persoon staat onder verantwoordelijkheid van een ervaren biotechnicus (docent). Mocht een procedure onverhoopt anders uitpakken dan verwacht, dan grijpt de docent in. Een trainee mag een procedure of handeling pas zelfstandig uitvoeren wanneer de docent een handeling heeft afgetekend. Het aftekenen van een handeling kan plaatsvinden wanneer de geleerde techniek adequaat wordt uitgevoerd. Al het onderwijs en de vastgestelde bekwaamheden worden geregistreerd in een persoonlijke trainingsrecord.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Goede begeleiding door een ervaren docent van elke medewerker of andere persoon die getraind wordt. Bij het aanleren van technieken is er altijd begeleiding door een ervaren biotechnicus en er wordt naar gelang de handeling gebruik gemaakt van verdoving / pijnstilling. Alle dieren die voor onderwijs ingezet worden, worden nauwlettend gemonitord en bevindingen worden gemeld. Indien er (onverwacht) ongerief wordt geconstateerd wordt dit gemeld. Naar aanleiding van een melding wordt een passende actie ondernomen door de verantwoordelijk onderzoeker.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een

instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De biotechnische handeling kan het welzijn van de dieren aantasten. Door onervarenheid van trainees zal een biotechnische handeling soms meer ongerief kunnen veroorzaken dan voorzien. Ongelukjes zijn niet te voorkomen. Indien dit gebeurt, zal de docent ingrijpen om verder aantasten van het welzijn van een dier te voorkomen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zoals reeds aangegeven, onervarenheid van trainees. Het feit dat er met levende have wordt gewekt houdt intrinsiek in dat zich een complicatie voor kan doen. Dieren kunnen zeer verschillend reageren.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Strikte begeleiding door de verantwoordelijk docent. Duidelijke instructie en begeleiding. Het toepassen van (terminale)verdoving.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Tijdens een training kan een procedure mislopen. Bij een ingreep kan bijvoorbeeld onvooft een ernstige complicatie ontstaan. Op zo'n moment wordt door

de docent ingegrepen. Indien het humaan eindpunt bereikt is zal een dier worden geëuthanaseerd. Ernstig ongerief moet worden voorkomen. Algemeen wordt het analogieprincipe gehanteerd: dat wil zeggen dat een handeling die bij een mens als pijnlijk wordt ervaren zo ook door dieren zal worden ervaren. Er zal in elke situatie van onverwacht ongerief een gepaste beslissing worden genomen op basis van een adequate welzijnsbeoordeling en prognose op

spoedig herstel.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

0-1%, zeer onwaarschijnlijk daar onderwijs uitsluitend euthanasie inhoudt.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Daar bij vissen slechts sprake is van euthanasie wordt het ongerief als 'licht' ingeschat.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Dieren zullen worden geëuthanaseerd op grond van een bestaand protocol, ten bate van microbiologische screening

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|--|
| <input type="text" value="5"/> | <input type="text" value="Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor honden in het GDL"/> |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Het uitvoeren van biotechnische handelingen maakt een belangrijk onderdeel uit van de dagelijkse praktijk / beroepsuitoefening in een proefdiercentrum. Professioneel gedrag en technische vaardigheid is een vereiste. Deelname voor medewerkers en stagiairs aan het onderwijsprogramma is daarom verplicht, het onderwijselement maakt deel uit van de interne training. Het leerdoel is het aanleren, ontwikkelen en onderhouden van biotechnische vaardigheden (op de hond). De verantwoordelijk docent tekent de bekwaamheid pas af indien de trainee de aangeleerde techniek adequaat uitvoert. Alleen bij gebleken bekwaamheid mag de persoon de handelingen uitvoeren in het GDL. De IvD ziet daar op toe. Onderzoekers worden op deze manier bij hun onderzoek met honden bijgestaan door ervaren biotechnici.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Ieder onderwijsprogramma bevat routine biotechnische handelingen zoals: hanteringstechnieken, identificatietechnieken, toedieningstechnieken, bloedafnametechnieken, swab technieken, narcose technieken (o.a. intuberen, aanleggen van bewakingslijnen), orgaanisolaties, euthanasiemethoden en enkele gangbare chirurgische interventies bij de betreffende diersoort.

Het leren **hanteren** van dieren behoort tot de handelingen behorend bij de dierverzorging. Stagiairs en anderen die hier (nog) niet bekwaam in zijn, zullen hierin getraind worden. Voor het correct uitvoeren van opvolgende handelingen is het op juiste wijze hanteren van dieren cruciaal, bijvoorbeeld het **fixeren** (fixeren is het vastpakken van een dier zodat het noch zichzelf noch de uitvoerder kan verwonden) alvorens het dier een injectie te geven. Routine biotechnische handelingen worden indien nodig uitgevoerd met passende verdoving en pijnstilling. Dit is afhankelijk van de aard van de biotechnische handelingen en/of de vaardigheid van de trainee. Per handeling wordt de maximale frequentie in de tijd en de maximale duur bepaald. Na een onderwijshandeling met een dier is een passende rustperiode vastgesteld voordat handelingen herhaald mogen worden of andere handelingen mogen worden geoefend. Training van chirurgische technieken vinden altijd onder terminale verdoving plaats. In de werkprotocollen behorend bij deze bijlage zal hiervan een overzicht in detail worden gegeven.

De biotechnieken die bij de hond kunnen worden geoefend zijn:

1. Injectietechnieken (ip, sc, iv, im, id) en andere toedieningstechnieken als orale toediening en intranasale toediening. Het dier wordt meermaals gebruikt.
2. Bloedafnametechnieken
3. Narcosetechnieken (premedicatie, inleiding, intubatie en onderhoud) en pijnbestrijding, zoals gasanesthesie, injectieanesthesie, lokale anesthesie)
4. Het aanleggen van veneuze en arteriële bewakingslijnen (dit gebeurt tijdens andere experimenten met dieren van een onderzoeker).

Nadat een dier onder volledige anesthesie is gebracht kunnen diverse biotechnische handelingen / chirurgische interventies worden uitgevoerd. Dit zijn geen standaardtechnieken. Deze technieken hangen af van de vraag van een onderzoeker. Er zal, indien een 'nieuwe' techniek moet worden geoefend, contact op worden genomen met de IvD en proefdierdeskundige en met experts (bijvoorbeeld de faculteit diergeneeskunde).

Sedatie wordt uitsluitend met een passende rustperiode toegepast indien een dier wordt hergebruikt. Surplus dieren worden in principe maximaal 3 maanden gebruikt voor onderwijsdoeleinden.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Het aantal te gebruiken dieren voor onderwijs is minimaal, daar alle handelingen worden geoefend met dieren van een onderzoeker die gebruikt worden in een experiment. Het aangevraagde aantal honden is gebaseerd op de thans wettelijk voorgeschreven vaardigheidstraining. Voor de toekomst maken we een schatting van het benodigde aantal dieren met inachtneming van de mogelijkheid onervaren onderzoekers training aan te bieden. Wij gaan ervan uit dat onderzoekers met name training nodig hebben met muizen en in mindere mate met ratten, de kans dat hiervoor honden worden gebruikt is zeer klein. Per onderwijssessie is er een maximum aan te verrichten handelingen per dier. Tijdens onderwijshandelingen en achteraf (indien niet terminale biotechniek) worden de dieren intensief gemonitord. Waar mogelijk wordt hergebruik toegepast of worden handelingen door meerdere te trainen personen op een dier uitgevoerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: hond. Herkomst: Alle handelingen worden geoefend met dieren die gebruikt worden in experiment. Indien dit niet mogelijk is, worden er surplus dieren gebruikt die na afloop van het experiment door een onderzoeker beschikbaar zijn gesteld (herkomstcode 1, hergebruik). Er worden in principe geen dieren specifiek voor onderwijs aangekocht. Geschatte benodigde aantallen: gemiddeld 5 dieren per jaar. Het totaal aantal honden komt op 25 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel honden is naar boven afgerond 0.3% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Indien dieren in experiment van een onderzoeker mogen worden gebruikt zal dat uitsluitend gebeuren wanneer dit niet negatief interfereert met de proef en alleen na overleg en met instemming van de onderzoeker. Alleen personen die gezien hun opleidingstraject voldoende bekwaam zijn voeren handelingen uit op dieren van een onderzoeker in experiment. De docent beslist of een trainee hier aan toe is. Zo wordt het risico op beïnvloeding / mislukking van het experiment tot een minimum beperkt.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Op basis van 3V principe en de voorwaarden van de herziene Wet op de Dierproeven (maximaal ongerief, algemene gezondheids- en welzijnstoestand, het ongerief van een opvolgende dierproef, diergeneeskundig advies) worden dieren hergebruikt. Per biotechniek wordt een maximale frequentie in tijd en duur bepaald en wordt een passende rusttijd vastgesteld. Bij de hond gaat het altijd om dieren van een onderzoeker of dieren die door een onderzoeker zijn aangeboden. Alle dieren worden dagelijks gemonitord en onverwacht ongerief wordt gemeld. Een dier wordt pas hergebruikt wanneer het volledig is hersteld van een voorgaande biotechniek. Surplus dieren worden in principe maximaal 3 maanden gebruikt voor onderwijs. Als het humaan eindpunt is bereikt zal een dier in overleg met de onderzoeker worden geëuthanaseerd.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Er wordt indien mogelijk in eerste instantie 'droog' geoefend op modellen of kadavers, vervolgens op dieren onder terminale verdoving en daarna op een levend dier. In het trainingsproject wordt, voordat er op een dier wordt geoefend, gebruik gemaakt van filmpjes, demonstraties en het meekijken met handelingen door een bekwaam persoon. We gebruiken bijna uitsluitend dieren die aangeboden worden door onderzoekers. We maken zo optimaal mogelijk gebruik van een dier (meerdere mensen, meerdere technieken) zonder een dier te overbelasten. Er wordt altijd verdoving en pijnstilling toegepast indien de

handeling hierom vraagt. Een deel van de dierproeven vormt een voorbereiding op meer invasief onderwijs. Aangeleerde injectietechnieken zijn noodzakelijk om een dier op een correcte wijze onder narcose brengen en bijvoorbeeld het intuberen te oefenen. Enzovoort. Zo wordt een optimale inzet van elk proefdier beoogd. Elke te trainen persoon staat onder verantwoordelijkheid van een ervaren biotechnicus (docent). De docent bepaalt wanneer de leercurve een volgende stap toelaat in het onderwijstraject. Mocht een procedure onverhoopt anders uitpakken dan verwacht, dan grijpt de docent in. Indien het humaan eindpunt is bereikt zal een dier worden geëuthanaseerd. Een trainee mag een procedure of handeling pas zelfstandig uitvoeren wanneer de docent een handeling heeft afgetekend. Het aftekenen van een handeling kan plaatsvinden wanneer de geleerde techniek adequaat wordt uitgevoerd. Al het onderwijs en de vastgestelde bekwaamheden worden geregistreerd in een persoonlijke trainingsrecord.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Goede begeleiding door een ervaren docent van elke medewerker of andere persoon die getraind wordt. Bij het aanleren van technieken is er altijd begeleiding door een ervaren biotechnicus en er wordt naar gelang de handeling gebruik gemaakt van verdoving / pijnstilling. Alle dieren die voor onderwijs ingezet worden, worden nauwlettend gemonitord en bevindingen worden gemeld. Indien er (onverwacht) ongerief wordt geconstateerd wordt dit gemeld. Naar aanleiding van een melding wordt een passende actie ondernomen door de verantwoordelijk onderzoeker.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De biotechnische handelingen zullen het welzijn van de dieren aantasten. Door onervarenheid van trainees zal een biotechnische handeling soms meer ongerief kunnen veroorzaken dan voorzien. Ongelukjes zijn niet te voorkomen. Indien dit gebeurt, zal de docent ingrijpen om verder aantasten van het welzijn van een dier te voorkomen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zoals reeds aangegeven, onervarenheid van trainees. Het feit dat er met levende have wordt gewekt houdt intrinsiek in dat zich een complicatie voor kan doen. Dieren kunnen zeer verschillend reageren.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Strikte begeleiding door de verantwoordelijk docent. Duidelijke instructie en begeleiding. Het toepassen van verdoving en pijnstilling. Dagelijkse monitoring en melding van (onverwacht) ongerief. In overleg met de verantwoordelijk onderzoeker worden passende maatregelen getroffen. Te allen tijde bewaken van humane eindpunten.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Tijdens een training kan een procedure mislopen. Bij een ingreep kan bijvoorbeeld onvooft een ernstige arteriële bloeding ontstaan. Op zo'n moment is het humaan eindpunt bereikt en zal een dier worden geëuthanaseerd. Het humane eindpunt wordt toegepast zodra zich er een onomkeerbare situatie voordoet. Met andere woorden als de prognose met betrekking tot spoedige verbetering slecht is. Ernstig ongerief moet worden voorkomen. Algemeen wordt het analogieprincipe gehanteerd: dat wil zeggen dat een handeling die bij een mens als pijnlijk wordt ervaren zo ook door dieren zal worden ervaren. Er zal in elke situatie van onverwacht ongerief een gepaste beslissing worden genomen op basis van een adequate welzijnsbeoordeling en prognose op spoedig

herstel.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Schatting: 0-2%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Vanwege het aantal handelingen aan een dier en omdat handelingen niet optimaal zullen worden uitgevoerd schatten wij het ongerief in als 'matig'.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|---|
| <input type="text" value="6"/> | <input type="text" value="Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor bijzondere dieren in het GDL"/> |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Het uitvoeren van biotechnische handelingen maakt een belangrijk onderdeel uit van de dagelijkse praktijk / beroepsuitoefening in een proefdiercentrum. Professioneel gedrag en technische vaardigheid is een vereiste. Deelname voor medewerkers en stagiairs aan het onderwijsprogramma is daarom verplicht, het onderwijselement maakt deel uit van de interne training. Het leerdoel is het aanleren, ontwikkelen en onderhouden van biotechnische vaardigheden op dieren die buiten de bijlagen 1-5 van deze aanvraag vallen, in deze bijlage aangeduid als *bijzondere dieren*. De verantwoordelijk docent tekent de bekwaamheid pas af indien de trainee de aangeleerde techniek adequaat uitvoert. Alleen bij gebleken bekwaamheid mag de persoon de handelingen uitvoeren in het GDL. De IvD ziet daar op toe. Onderzoekers worden op deze manier bij hun onderzoek met bijzondere dieren bijgestaan door ervaren

biotechnici. Bij introductie van nieuwe diersoorten zullen experts worden betrokken, bijvoorbeeld vanuit de Faculteit Diergeneeskunde.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Dit onderwijsprogramma bevat routine biotechnische handelingen zoals: hanteringstechnieken, identificatietechnieken, toedieningstechnieken, bloedafnametechnieken, swab technieken, narcose technieken, orgaanisolaties, euthanasiemethoden en enkele gangbare chirurgische interventies bij andere diersoorten dan reeds in eerdere bijlagen beschreven diersoorten. Het zal hier voornamelijk gaan om proefdieren waarvan de kans groot is dat ze in de toekomst voor experimenten in het GDL gehuisvest zullen worden of zullen worden aangeboden aan het laboratorium Gezondheidsbewaking voor microbiële screening. Denk hier aan bijvoorbeeld hamsters, fretten, katoenratten, katten en mogelijk andere knaagdieren als gerbills of bijzondere kleine herkauwers (bijvoorbeeld alpaca's).

Het leren **hanteren** van dieren behoort tot de handelingen behorend bij de dierverzorging. Stagiairs en anderen die hier (nog) niet bekwaam in zijn, zullen hierin getraind worden. Voor het correct uitvoeren van opvolgende handelingen is het op juiste wijze hanteren van dieren cruciaal, bijvoorbeeld het **fixeren** (fixeren is het vastpakken van een dier zodat het noch zichzelf noch de uitvoerder kan verwonden) alvorens het dier een injectie te geven. Routine biotechnische handelingen worden indien nodig uitgevoerd met passende verdoving en pijnstilling. Dit is afhankelijk van de aard van de biotechnische handelingen en/of de vaardigheid van de trainee. Per diersoort wordt per handeling de maximale frequentie in de tijd en de duur bepaald. Na een onderwijshandeling met een dier is een passende rustperiode vastgesteld voordat handelingen herhaald mogen worden of andere handelingen mogen worden geoefend. In het werkprotocol behorend bij deze bijlage zal hiervan een overzicht in detail worden gegeven.

Afhankelijk van de vraag van een onderzoeker en afhankelijk van de aard van een handeling zal worden besloten welke van bovenstaande biotechnische handeling geoefend moet worden. Mogelijk vraagt een onderzoeker om handelingen aan dieren uit te voeren die binnen het GDL buiten de standaardtechnieken vallen. Er zal, indien een techniek moet worden geoefend, contact op worden genomen met de IvD en proefdierdeskundige en indien nodig met experts (bijvoorbeeld van de faculteit Diergeneeskunde).

De volgende technieken zijn het meest waarschijnlijk: identificatietechnieken (bijv. chippen), toedieningstechnieken (bijv. injectietechnieken, orale toediening, intranasale toediening), bloedafnametechnieken, swab technieken, narcose technieken en euthanasiemethoden. Euthanasiemethoden worden aangepast aan de betreffende diersoort met als richtlijn de Europese Richtlijn 2010/63/EU, annex 4.

Sedatie wordt uitsluitend met een passende rustperiode toegepast indien een dier wordt hergebruikt. Surplus dieren worden in principe maximaal 3 maanden gebruikt voor onderwijsdoeleinden.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Het aantal te gebruiken dieren voor onderwijs is minimaal, daar alle handelingen worden geoefend met dieren van een onderzoeker die gebruikt worden in een experiment. Het aangevraagde aantal 'bijzondere dieren' is gebaseerd op thans wettelijk voorgeschreven vaardigheidstraining. Voor de toekomst maken we een schatting van het benodigde aantal dieren met inachtneming van de mogelijkheid onervaren onderzoekers training aan te bieden. Wij gaan ervan uit dat onderzoekers met name training nodig hebben met muizen en in mindere mate met ratten, de kans dat hiervoor bijzondere diersoorten worden gebruikt is zeer klein. Per onderwijssessie is er een maximum aan te verrichten handelingen per dier. Tijdens onderwijshandelingen en achteraf (indien niet terminale biotechniek) worden de dieren intensief gemonitord. Waar mogelijk wordt hergebruik toegepast of worden handelingen door meerdere te trainen personen op

een dier uitgevoerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Diersoort: Diersoorten die buiten de bijlagen 1-5 van deze projectaanvraag vallen, in deze bijlage aangeduid als *bijzondere dieren*. Bijvoorbeeld: hamsters, fretten, katoenratten, katten en mogelijk andere knaagdieren als gerbills of bijzondere kleine herkauwers (bijvoorbeeld alpaca's). Herkomst: Voor alle handelingen geldt dat geoefend wordt met dieren die gebruikt worden in experiment. Indien dit niet mogelijk is, worden er surplus dieren gebruikt die na afloop van het experiment door een onderzoeker beschikbaar zijn gesteld (herkomstcode 1, hergebruik). Geschatte benodigde aantallen: maximaal 10 bijzondere dieren per jaar. Het totaal aantal bijzondere dieren komt op 50 dieren tijdens de looptijd van het project, het aandeel bijzondere dieren is 0.53% van het totaal aantal dieren voor het onderwijsprogramma GDL.

Indien dieren in experiment van een onderzoeker mogen worden gebruikt zal dat uitsluitend gebeuren wanneer dit niet negatief interfereert met de proef en alleen na overleg en met instemming van de onderzoeker. Alleen personen die gezien hun opleidingstraject voldoende bekwaam zijn voeren handelingen uit op dieren van een onderzoeker in experiment. De docent beslist of een trainee hier aan toe is. Zo wordt het risico op beïnvloeding / mislukking van het experiment tot een minimum beperkt. Experimenten voor onderwijsdoeleinden met bijzondere dieren zullen meestal met dieren plaatsvinden die onverhoopt niet (meer) geschikt zijn voor het experiment van de onderzoeker zelf, en daarom als surplus dier worden aangeboden.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Op basis van 3V principe en de voorwaarden van de herziene Wet op de Dierproeven (maximaal ongerief, algemene gezondheids- en welzijnstoestand, het ongerief van een opvolgende dierproef, diergeneeskundig advies) worden dieren hergebruikt. Per biotechniek wordt een maximale frequentie in tijd en duur bepaald en wordt een passende rusttijd vastgesteld. Bij bijzondere dieren gaat het altijd om dieren van een onderzoeker of dieren die door een onderzoeker zijn aangeboden. Alle dieren worden dagelijks gemonitord en onverwacht ongerief wordt gemeld. Een dier wordt pas hergebruikt wanneer het volledig is hersteld van een voorgaande biotechniek. Surplus dieren worden in principe maximaal 3 maanden gebruikt voor onderwijs. Als het humaan eindpunt is bereikt zal een dier in overleg met de onderzoeker worden geëuthanaseerd.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Er wordt indien mogelijk in eerste instantie 'droog' geoefend op modellen of kadavers, vervolgens op dieren onder terminale verdoving en daarna op een levend dier. In het trainingsproject wordt, voordat er op een dier wordt geoefend, gebruik gemaakt van filmpjes, demonstraties en het meekijken met handelingen door een bekwaam persoon. We gebruiken bijna uitsluitend dieren die aangeboden worden door onderzoekers. We maken zo optimaal mogelijk gebruik van een dier (meerdere mensen, meerdere technieken) zonder een dier te overbelasten. Er wordt altijd verdoving en pijnstilling toegepast indien de handeling hierom vraagt. Een deel van de dierproeven vormt een voorbereiding op meer invasief onderwijs. Aangeleerde injectietechnieken zijn noodzakelijk om een dier op een correcte wijze onder narcose brengen en bijvoorbeeld het intuberen te oefenen. Enzovoort. Zo wordt een optimale inzet van elk proefdier beoogd. Elke te trainen persoon staat onder verantwoordelijkheid van een ervaren biotechnicus (docent). De docent bepaalt wanneer de leercurve een volgende stap toelaat in het onderwijstraject. Mocht een procedure onverhoopt anders uitpakken dan verwacht, dan grijpt de docent in. Indien het humaan eindpunt is bereikt zal een dier worden geëuthanaseerd. Een trainee mag een procedure of handeling pas zelfstandig uitvoeren wanneer de docent een handeling heeft afgetekend. Het aftekenen van een handeling kan plaatsvinden wanneer de geleerde techniek adequaat wordt uitgevoerd. Al het onderwijs en de vastgestelde bekwaamheden worden geregistreerd in een persoonlijke trainingsrecord.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Goede begeleiding door een ervaren docent van elke medewerker of andere persoon die getraind wordt. Bij het aanleren van technieken is er altijd begeleiding door een ervaren biotechnicus en er wordt naar gelang de handeling gebruik gemaakt van verdoving / pijnstilling. Alle dieren die voor onderwijs ingezet worden, worden nauwlettend gemonitord en bevindingen worden gemeld. Indien er (onverwacht) ongerief wordt geconstateerd wordt dit gemeld. Naar aanleiding van een melding wordt een passende actie ondernomen door de verantwoordelijk onderzoeker.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

n.v.t.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De biotechnische handelingen zullen het welzijn van de dieren aantasten. Door onervarenheid van trainees zal een biotechnische handeling soms meer ongerief kunnen veroorzaken dan voorzien. Ongelukjes zijn niet te voorkomen. Indien dit gebeurt, zal de docent ingrijpen om verder aantasten van het welzijn van een dier te voorkomen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zoals reeds aangegeven, onervarenheid van trainees. Het feit dat er met levende have wordt gewekt houdt intrinsiek in dat zich een complicatie voor kan doen. Dieren kunnen zeer verschillend reageren.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Strikte begeleiding door de verantwoordelijk docent. Duidelijke instructie en begeleiding. Het toepassen van verdoving en pijnstilling. Dagelijkse monitoring en melding van (onverwacht) ongerief. In overleg met de verantwoordelijk onderzoeker worden passende maatregelen getroffen. Te allen tijde bewaken van humane eindpunten.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Tijdens een training kan een procedure mislopen. Bij een ingreep kan bijvoorbeeld onvooft een ernstige complicatie ontstaan. Op zo'n moment wordt door de docent ingegrepen. Indien het humaan eindpunt bereikt is zal een dier worden geëuthanaseerd. Het humane eindpunt wordt toegepast zodra zich er een onomkeerbare situatie voordoet. Met andere woorden als de prognose met betrekking tot spoedige verbetering slecht is. Ernstig ongerief moet worden voorkomen. Algemeen wordt het analogieprincipe gehanteerd: dat wil zeggen dat een handeling die bij een mens als pijnlijk wordt ervaren zo ook door dieren zal worden ervaren. Er zal in elke situatie van onverwacht ongerief een gepaste beslissing worden genomen op basis van een adequate welzijnsbeoordeling en prognose op spoedig herstel.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Schatting: algemeen 0-5%

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Vanwege het aantal handelingen aan een dier en omdat handelingen niet optimaal zullen worden uitgevoerd schatten wij het ongerief in als 'matig'.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Dieren worden alleen geëuthanaseerd op grond van een bestaand protocol van een onderzoeker of ten bate van microbiologische screening, anders niet.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2015.II.880.022
2. Titel van het project : Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en (incidenteel) onderzoekers bij het GDL
3. Titel van de NTS : Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en onderzoekers bij een proefdiercentrum

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

- Naam DEC : DEC Utrecht
- Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247
- Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ontvangen door DEC: 03-07-2015
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 08-07-2015
- anderszins behandeld: 28-07-2015 (emailronde)
- termijnonderbreking(en) van / tot : 16-07-2015 tot 28-07-2015
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- aanpassing aanvraag:
- advies aan CCD: 13-8-2015

7. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Strekking van de vraag / vragen:
- Strekking van het (de) antwoord(en):
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag:

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 16-07-2015
- Strekking van de vraag / vragen:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: De DEC vraagt zich af in hoeverre bijvoorbeeld een staartknip nog als standaardtechniek wordt aangeleerd. Een staartknip bij de muis wordt tegenwoordig alleen nog bij hoge uitzondering toegepast. De DEC is van mening dat deze techniek om die reden niet meer tot het standaard onderwijs zouden moeten behoren. Graag uw visie en evt. aanpassen van de aanvraag.

- Datum antwoord: 28-07-2015
- Strekking van het (de) antwoord(en):

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: Met betrekking tot het KAM document 'muis: biopt middels staartknip'. Deze methode wordt inderdaad slechts bij hoge uitzondering toegepast en wordt niet aangeleerd in het onderwijsprogramma. De techniek staat ook niet beschreven in de bijlage, er bestaat wel een KAM document van omdat de techniek zeer uitzonderlijk gebruikt wordt wanneer er veel DNA materiaal nodig is en de standaardmethode (een oorknip) onvoldoende materiaal oplevert. In voorkomend geval wordt de techniek apart aangevraagd en indien toegepast, gebeurt de handeling onder narcose en met passende pijnstilling. Daar het hier dus niet om een onderwijshandeling gaat heb ik het betreffende KAM document verwijderd uit de lijst titels van KAM documenten uit het format projectvoorstel, 3.1 achtergrond.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag: Ja

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

- Aard expertise:
- Deskundigheid expert:
- Datum verzoek:
- Strekking van het verzoek:
- Datum expert advies:
- Expert advies:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

- uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord.
- uit onderwijskundig oogpunt verantwoord.
- uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord.

- wettelijk vereist.
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) zijn / is in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en).
 3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang. De wet schrijft voor dat personen die handelingen aan proefdieren verrichten bevoegd en bekwaam moeten zijn. Door middel van onderwijs en praktijktrainingen leren de medewerkers van het dierenlaboratorium, onderzoekers en stagiaires van proefdier gerelateerde opleidingen hoe zij de dieren moeten hanteren en behandelen. Deze opleidingen en trainingen zorgen voor geëiste bevoegdheid en bekwaamheid van de personen die met de proefdieren werken, hetgeen zal leiden tot minder ongerief voor de dieren, minder uitval van dieren en betere onderzoeksresultaten.
 4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren.
 5. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
 - Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - Niet-menselijke primaten (10e)
 - Dieren in/uit het wild (10f)
 - Gefokt voor dierproeven (11)
 - Zwerfdieren (10h)
 - Hergebruik (1e lid 2)
 - Huisvesting en verzorging
 - Locatie: instelling vergunninghouder (10g)
 6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief voor de bijlagen 1, 2, 3, 5 en 6 is ingeschat als matig vanwege routinematige biotechnische handelingen zoals hanteringstechnieken, identificatietechnieken, toedieningstechnieken, bloedafnametechnieken, swab technieken, narcose technieken, orgaanisolaties, euthanasiemethoden en enkele gangbare chirurgische interventies (e.e.a afhankelijk van het diersoort). In bijlage 2 zal het ongerief voor de schapen en geiten matig zijn, bij de meeste varkens zal het ongerief terminaal zijn. In bijlage 4 is het ongerief ingeschat als licht, er wordt hier een euthanasietechniek getraind op vissen. Gezien de handelingen is de DEC van mening dat de ongeriefsinschattingen realistisch zijn.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. In het trainingsproject wordt, voordat er op een dier wordt geoefend, gebruik gemaakt van filmpjes, demonstraties en het meekijken met handelingen door een bekwaam persoon. Vervolgens wordt, waar mogelijk, gebruik gemaakt van technische hulpmiddelen, modellen en kadavers. Pas na deze fase wordt geoefend op levende dieren. Eerst in terminale experimenten en daarna in experimenten waarbij het dier ook bijkomt uit de narcose. Het geheel vervangen van proefdieren is niet mogelijk omdat de studenten uiteindelijk in de praktijk met levende dieren te maken gaan krijgen, en daar dus ervaring mee moeten opdoen tijdens hun opleiding.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Er zullen zoveel mogelijk dieren (her)gebruikt worden die al eerder gebruikt zijn in een experiment, of dieren die een onderzoeker voor vaardigheidstraining aanbiedt omdat deze niet meer geschikt zijn voor zijn experiment. Verder zullen er zoveel mogelijk surplus dieren uit de fok worden ingezet. De dieren worden zo optimaal mogelijk gebruikt, door meerdere technieken door meerdere personen te laten uitvoeren, zonder het dier te overbelasten. Zo blijft het aantal dieren tot een minimum beperkt. Bovenstaande maakt dat de DEC van mening is dat het maximaal aantal gebruikte dieren realistisch is ingeschat en proportioneel is ten opzichte van de gekozen strategie en looptijd.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De DEC is van mening dat het project in overeenstemming is met de vereiste ten aanzien van de verfijning van dierproeven. Elke trainee staat onder verantwoordelijkheid van een ervaren biotechnicus (docent) en van elke trainee wordt een leercurve bijgehouden, zodat bijgehouden kan worden wanneer een volgende stap toelaatbaar is in het onderwijstraject. Er wordt adequate pijnbestrijding en humane eindpunten toegepast. Het verwijderen van de staartknip (biopt) bij muizen, naar aanleiding van een vraag van de DEC, leidt tevens tot verfijning. De staartknip wordt alleen nog uitgevoerd bij hoge uitzondering en is geen onderdeel van het standaard onderwijs.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op grond van de onder C, punt 3, genoemde overwegingen is de DEC unaniem van mening dat het belang van de doelstelling, namelijk het waarborgen van de vaardigheid en bekwaamheid, door middel van het geven van onderwijs, van personen die handelingen aan proefdieren verrichten, substantieel is. Bij de verschillende onderwijs-elementen treedt weliswaar terminaal tot matig ongerief op, maar naar het oordeel van de DEC is gekozen voor de juiste onderwijsstrategie en is

dit onderwijs noodzakelijk voor het bereiken van het gewenste doel. Daarbij acht de DEC het van belang dat er zo goed mogelijk gebruik wordt gemaakt van alternatieve methoden, zoals het gebruik van steeds meer technische hulpmiddelen, dummies en dode dieren en pas in een latere fase op levende dieren wordt geoefend. Ook het (her)gebruik van dieren en het zo optimaal mogelijk gebruiken van de dieren (meerdere handelingen door meerder personen) beschouwt de DEC als een goede methode om het aantal proefdieren te verminderen. Het verwijderen van de staartknip bij de muizen draagt bij aan verdere verfijning van het onderwijs. Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het belang van het doel van het onderwijs, opweegt tegen het terminale tot matige ongerief dat de dieren in dit project zullen ondervinden. Zij acht gebruik van de dieren ethisch aanvaardbaar.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Van: Info-zbo
Verzonden: vrijdag 14 augustus 2015 10:16
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning dierproeven
Bijlagen: ontvangstbevestiging projectaanvraag.pdf; Factuur Instantie voor Dierenwelzijn 108002015213.pdf

Geachte heer/mevrouw,

Hierbij zenden wij u per mail een ontvangstbevestiging AVD_108002015213 met als titel: Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en (incidenteel) onderzoekers bij het DGL

Tevens zal het factuur naar het factuuradres worden gemaïld zoals dat is opgegeven.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven info@zbo-ccd.nl
[REDACTED]

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007
3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD108002015213

Bijlagen

2

Datum 14-08-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 13 augustus 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD108002015213. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 oktober 2015
Geplande einddatum: 1 oktober 2020
Titel project: Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en (incidenteel) onderzoekers bij het DGL.
Titel niet-technische samenvatting: Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en (incidenteel) onderzoekers bij een dierenlaboratorium.
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: DEC-advies

Ondertekening

Naam:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

Utrecht

Datum:

13 augustus 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007
3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD108002015213

Bijlagen

2

Datum 14-08-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 14 augustus 2015

Vervaldatum: 13 september 2015

Factuurnummer: 201570213

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD108002015213	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

██████████
██████████
██████████ Utrecht

o.v.v. ██████████
email: ██████████

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900 28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD108002015213

Factuur

Factuurdatum 14 augustus 2015
Vervaldatum 13 september 2015
Factuurnummer 201570213
Betreft Factuur Aanvraag projectvergunning dierproeven

Omschrijving**Bedrag**

Betaling leges projectvergunning dierproeven
Betreft aanvraag AVD108002015213

€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007
3501 AA UTRECHT

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD108002015213

Uw referentie

Bijlagen
1

Datum 24 september 2015
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 13 augustus 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en (incidenteel) onderzoekers bij het GDL' met aanvraagnummer AVD108002015213. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet). U kunt met uw project 'Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en (incidenteel) onderzoekers bij het GDL' starten. De vergunning wordt afgegeven van 01 oktober 2015 tot en met 30 september 2020.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 13 augustus 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Datum

24-09-2015

Onze referentieAanvraagnummer
108002015213**Bezwaar**

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

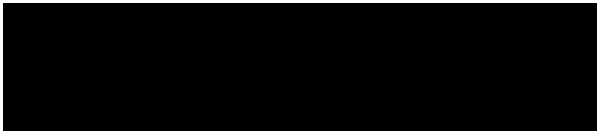
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

- Hiervan deel uitmakend:
- DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan
Naam: Universiteit Utrecht
Adres: Bolognalaan 50
Postcode en woonplaats: 3501 AA Utrecht
Deelnemersnummer: 10800

deze projectvergunning voor het tijdvak 01 oktober 2015 tot en met 30 september 2020, voor het project 'Vaardigheidstraining en onderwijsprogramma voor medewerkers, stagiairs en (incidenteel) onderzoekers bij het GDL' met aanvraagnummer 108002015213, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-Utrecht.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 13 augustus 2015.
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 13 augustus 2015;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 13 augustus 2015;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 13 augustus 2015;

Datum

24-09-2015

Onze referentie

Aanvraagnummer

108002015213

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Bijzondere voorwaarden
Proef 1	Muis	8500	Matig	
Proef 1	Rat	500	Matig	
Proef 1	Cavia	50	Matig	
Proef 1	Konijn	125	Matig	
Proef 2	Varken	50	Terminaal	
Proef 2	Geit	25	Matig	
Proef 2	Schaap	25	Matig	
Proef 3	Kip/zebravink of anders	100	Matig	
Proef 4	Hond	25	Matig	Levensloofdossier
Proef 5	Zebravis of andere soort	50	Matig	
Proef 6	Diersoort onbekend	50	matig	

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

In artikel 10, lid 1a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

In alle dierproeven worden mannelijke en vrouwelijke dieren in evenredige aantallen gebruikt. Zo doende wordt voorkomen dat surplusdieren in voorraad moeten worden gedood.

De aanvrager mag de uitkomsten van de eerste onderzoeken waarbij beide geslachten gebruikt worden rapporteren aan de CCD. De uitkomst van deze eerste onderzoeken kan voor de CCD aanleiding geven om bovenstaande voorwaarde van gelijk gebruik van beide geslachten, bij deze projectvergunning te wijzigen of in te trekken.

Conform artikel 15a van de wet moet voor elke hond in experiment 4 een levensloofdossier bijgehouden worden.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn.

In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade

Datum

24-09-2015

Onze referentieAanvraagnummer
108002015213

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Locatie

De vergunning wordt verleend voor een project waarbij dierproeven geheel of gedeeltelijk worden verricht buiten een inrichting van een gebruiker (artikel 10g van de wet).

Levensloopdossier

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloopdossier bijgehouden worden.

Wilde dieren

Het vangen van wilde dieren moet volgens artikel 10f van de wet door een deskundig persoon gedaan worden waarbij dieren zo min mogelijk pijn, lijden, angst of blijvende schade ondervinden. Gewonde dieren moeten onderzocht worden en behandeld, tenzij er een wetenschappelijke motivering is om niet te behandelen.

[REDACTED]

Van: Info-zbo
Verzonden: vrijdag 25 september 2015 15:55
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: beschikking en vergunning
Bijlagen: Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven.pdf

Geachte mevrouw [REDACTED]
Hierbij stuur ik u alvast digitaal de vergunning en beschikking vooruit voor dossier AVD108002015213.

Wij wensen u veel succes met uw werk.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
[REDACTED] Den Haag
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: [REDACTED]
E: [REDACTED]

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

[REDACTED]

Van: [REDACTED] namens dec-utrecht <dec-utrecht@umcutrecht.nl>
Verzonden: maandag 28 september 2015 10:08
Aan: 'Info-zbo'
Onderwerp: RE: uitslag dossier AVD108002015213

Ja perfect. Dank!

Met vriendelijke groeten,



[REDACTED] Raad van Bestuur, Dierexperimenten Commissie
Universitair Medisch Centrum Utrecht | Kamernummer [REDACTED] | Huispostnummer [REDACTED] | Postbus [REDACTED] UTRECHT
T: [REDACTED] | www.umcutrecht.nl

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

 Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.

Van: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Verzonden: maandag 28 september 2015 9:55
Aan: dec-utrecht
Onderwerp: RE: uitslag dossier AVD108002015213

Geachte mevrouw [REDACTED]
Bovenaan jullie DEC advies heb ik dit nummer gevonden.
Is dat wat u nodig hebt?

2015.II.880.022

Mvg, [REDACTED]

Van: [REDACTED] Namens dec-utrecht
Verzonden: maandag 28 september 2015 9:08
Aan: 'Info-zbo'
Onderwerp: RE: uitslag dossier AVD108002015213

Beste [REDACTED]

Dank voor uw email. Ik heb alleen geen idee over welke aanvraag dit gaat. Zou u mij het door ons gegeven DEC-nummer kunnen mailen of anders de titel van het onderzoek of de naam van de onderzoeker?

Alvast dank!

Met vriendelijke groeten,



[redacted] | Raad van Bestuur, Dierexperimenten Commissie
Universitair Medisch Centrum Utrecht | Kamernummer [redacted] | Huispostnummer [redacted] | Postbus [redacted] UTRECHT
T: [redacted] | www.umcutrecht.nl

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

 Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.

Van: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Verzonden: vrijdag 25 september 2015 15:59
Aan: dec-utrecht
Onderwerp: uitslag dossier AVD108002015213

Hierbij informeren we u over de uitslag van aanvraag 108002015213.

Wij hebben de aanvraag in zijn geheel vergund. Daarbij gelden standaard voorwaarden die uit de wet volgen en beleidsmatig zijn ingezet.
Voor meer informatie over de vergunning kunt contact opnemen met de onderzoekers.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
[redacted] Den Haag
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: [redacted]
E: [redacted]

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.

This message may contain confidential information and is intended exclusively for the addressee. If you receive this message unintentionally, please do not use the contents but notify the sender immediately by return e-mail. University Medical Center Utrecht is a legal person by public law and is registered at the Chamber of Commerce for Midden-Nederland under no. 30244197.

Please consider the environment before printing this e-mail.