

Inventaris Wob-verzoek W22-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS20184846	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	aanvraag projectvergunning (1), d.d. 1 februari 2018				x		x		x	
2	projectvoorstel				x				x	
3	bijlage dierproeven				x				x	
4	NTS (1)				x				x	
5	DEC-advies				x				x	
6	e-mail van CCD aan VGH met aanvullende vraag, d.d. 8 maart 2018				x		x		x	
7	e-mail van VGH aan CCD, d.d. 8 maart 2018				x		x		x	
8	e-mail van CCD aan VGH, d.d. 8 maart 2018				x		x		x	
9	e-mail van VGH aan CCD met antwoorden, 9 maart 2018				x		x		x	
10	e-mail van VGH aan CCD originele aanvraagformulier, d.d. 19 maart 2018				x		x		x	
11	aanvraag projectvergunning (2), d.d. 8 maart 2018				x		x		x	
12	Adviesnota aan CCD, d.d. 8 maart 2018				x		x		x	x
13	beschikking, d.d. 19 maart 2018				x		x		x	
14	NTS gepubliceerd	x								
15	terugkoppeling aan DEC				x		x		x	



## 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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.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 type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
		<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 <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde <span style="color: red;">5.1 lid2e</span>
		KvK-nummer <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
		Straat en huisnummer <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
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 <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
		Postcode en plaats <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
		IBAN <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
		Tenaamstelling van het rekeningnummer <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <span style="color: red;">5.1 lid2e</span> <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie <span style="color: red;">5.1 lid2e</span>
		Afdeling Toxicologie
		Telefoonnummer <span style="color: red;">5.1 lid2h</span>
		E-mailadres <span style="color: red;">5.1 lid2e</span>
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie
		Afdeling
		Telefoonnummer
		E-mailadres

- 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	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> 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 - 3 - 2018

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Einddatum | 28 - 2 - 2022

- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

Collection of biological materials for design and use of laboratory assays

- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?

Naam DEC

Postadres

E-mailadres

5.1 lid 2h

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?  Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1684,-- Lege  
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  
 Via een eenmalige incasso  
 Na ontvangst van de factuur
- 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.*

## 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	5.1 lid2a
Functie	5.1 lid2e
Plaats	5.1 lid2h
Datum	1 - 2 - 2018
Handtekening	5.1 lid2e

5.1 lid2h

05 FEB 2018

**Van:**

5.1 lid2e

**Aan:**

Centrale Commissie Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

**Betreft:**

Toezening originele formulier met handtekening betreffende  
projectvergunningaanvraag "Collection of biological materials for design  
and use of laboratory assays".

**Datum:**

1 februari 2018

Geachte vertegenwoordiger van de Centrale Commissie Dierproeven,

Bijgesloten vindt u het originele formulier (3 pagina's) met handtekening betreffende  
projectvergunningaanvraag "Collection of biological materials for design and use of  
laboratory assays".

Wij vertrouwen u hiermee voldoende op de hoogte te hebben gesteld en zien uit naar  
een verdere afhandeling van de aanvraag.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2h

P:

5.1 lid2e

M: 5.1 lid2e

5.1 lid2h

F: 5.1 lid2h



## 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](http://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.

#### Introduction:

Biological materials are required for development, optimization or validation/qualification of:

1. analytic methods, technology or analytical equipment within regulatory safety and (non)-

- regulatory screening research
2. in-vitro alternative tests within discovery research and development.

These research areas at 5.1 lid2h comprise tests for bio-analytical, hematological, biochemical, immunological, immunohistochemical purposes, tissue/organs for histotechnological procedures but also cell-culture for development of in vitro tests. The purpose of this project is the collection of biological materials from laboratory animals like blood, urine or other body fluids, organs and or tissues for internal and external laboratories. Biomaterials from animals are needed since no suitable alternative is available to mimic the biological materials that need to be analyzed to set-up or optimize these procedures. Biological materials need to be fresh and of known and good quality before use or any preservation, as they are used as basic material in further qualified research.

### 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 direct objective of this project is to obtain biological materials from laboratory animals of different species commonly used within 5.1 lid2h. This objective is achievable as the species involved is already present as spare or study animal and their blood/tissue directly contributes to scientific research projects while minimizing any interference with their individual health and welfare and, even preventing, the need for use of naïve animals for this purpose.

### 3.3 Relevance

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

5.1 lid2h is a 5.1 lid2h subsidiary of the 5.1 lid2h. As an 5.1 lid2h in the Netherlands specializes in safety research for new and existing drugs, chemical substances and agrochemical products. Clients are pharmaceutical, chemical and agro-chemical companies worldwide. 5.1 lid2h is both GLP (Good Laboratory Practice) and AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) certified. 5.1 lid2h scientists have a broad experience in different aspects of the pharmaceutical and chemical development processes and are therefore able to provide clients with expert advice on the studies required and the design, execution and interpretation of such studies. They are also able to provide expert advice at key decision points of drug discovery and development, and chemical registration processes.

To perform mostly regulatory, but also non-regulatory required studies for clients, animals are needed either as animal model for in vivo studies or as biological source for materials used in in vitro studies or assays. The safety and efficacy of the pharmaceutical or (agro-) chemical compound need to be assessed using specifically developed analytical methods. These analytical methods have to be set-up or validated by the bioanalytical laboratories of 5.1 lid2h. The client or other specific 5.1 lid2h laboratory. This implies the use of the biological material of the species that needs to be assessed as study model in future study or to develop alternative in-vitro testing methods. It is required that these experiments are conducted under Standard Operating Procedures that e.g. are based upon validated tests.

### 3.4 Research strategy

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

The goal of this project is to obtain biological materials for development or validation of analytic methods or in-vitro alternative testing in discovery research and development. For most purposes, the materials need to be derived from non-treated, non-test substance exposed animals, and, in early phase development of the assays, in time before the (non-)regulatory required in vivo studies or implementation of assays. If possible, collection of biological materials are combined with training of personnel (e.g. bleeding procedures, necropsy; as documented in another project proposal) and/or with collection of different materials/purposes (e.g. bioanalysis, histotechnology).

In principle, materials will be used from stock animals held in animal facilities, and preferably, if possible, collected during training of personnel performing routine procedures (e.g. blood sampling), stored for later use ('internal biobank') and/or shared with other users.

If certain strains are required or no stock animals are available, blood/tissues may be obtained from approved breeding vendors.

It is seldom possible to include sampling in ongoing research projects, since the required biological materials required for the assays are not unique for one type of research and are needed to evaluate the results within that research project (e.g. use of control animals to compare effects due to the test substance) so may thus not be available for other purposes. Also, depending on the nature of the samples, the collection of the materials may not be compatible with in life situations (e.g. ex vivo collection of tissues/organs).

#### 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.

This project contains 1 appendix.

All animal-related procedures will be performed by qualified and competent personnel as described in SOPs and according to guidelines.

One or more of the following procedures as example will be employed in order to obtain the specific animal derived materials as described above:

- Blood sampling (various routes)
- Swabbing of (mucosal) surfaces or cavities (oral/nasal/ocular/rectal/vaginal/ear)
- Urine, fecal, milk samples
- Bronchoalveolar lavage (BAL)
- Cerebrospinal fluid
- Skin biopsies
- Organ / tissue sampling (non-recovery)

Most procedures described above, depending on the species and route of sampling, involve procedures with a prospective mild severity based on short duration (typically 2-3 minutes), non-invasiveness (overnight urine collection in metabolism cage), restraining, material, and no requirement for anesthesia. General anesthesia will be used for terminal bleeding, or sampling of skin, other organs, or fluids (e.g. lung fluid). During terminal procedures, anesthesia will be followed by approved and appropriate euthanasia methods (e.g. exsanguination, overdose barbiturates). Organ sampling is considered a terminal procedure under deep anesthesia or preferably, after euthanasia.

In case of in vivo blood collection, animals are assessed based on body weight and condition for fitness of (re-)use. Blood sampling volumes, frequency and subsequent recovery intervals are estimated according to good practice and SOPs. Generally accepted good practice volumes are documented in literature (e.g. A Good Practice Guide to the Administration of Substances and Removal of Blood, including Routes and Volumes. Diehl et al. 2001. J. Appl.Toxicol. 21: 15-23).

#### 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.

As described at 3.4.2 we will include the following steps to assure the minimum of animals and procedures to be used.



In principle the materials will be obtained according to the following check list:

1. Does the request meet the purpose as described in this proposal?
2. Does the material need to be fresh or can it also be e.g. frozen?
3. Does the requested material need to be derived from non-test substance or pharmaceutically treated, naïve animals?
4. Is the requested material available via other ways like existing animal sources (re-use animals, terminal use of animals, euthanasia of stock/surplus animals for other reasons), storage (internal biobank) or external sources?
5. Can the requested material be obtained from re-use animals after any recovery or withdrawal time (this in relation to blood volume and drug exposure)?
6. Is the requested material only available by purchase of animals (e.g. certain strains)?
7. Does the number of animals needed, the frequency of sampling(s) and procedures involved like sedation/anesthesia or minor surgery, and severity involved qualify for the need of the materials?
8. Is it possible to combine the use of the animal(s) during the procedure with any training of personnel?
9. Are the procedure or combination of procedures involved compatible with condition, fitness for use and welfare based on the cumulative severity due to previous procedures and life-time experience of the individual animal?

The Animal Welfare Body (AWB) will monitor procedure(s) and number of samplings per species, the re-use or terminal use of animals and the matching severity levels. The monitoring implies both review and approval of SOPs and successful performance of procedures by qualified personnel.

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	<b>Collection of biological materials according to SOPs</b>
2	
3	
4	
5	
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](http://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'.

5.1 lid2f

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

5.1 lid2h

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Collection of biological materials

*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.

In this appendix the collection of biological materials for ex-vivo purposes is described. These samples are needed for optimization of existing & validation/qualification of new laboratory tests, technology or equipment, or for development of potential in-vitro procedures to replace current in vivo testing. All procedures for sampling are described in Standard Operating Procedures (SOP) or global Business Operating Procedures (BOP) according to current guidelines or best practices and approved by the Animal Welfare Body (AWB).

Animal procedures comprise the collection of body fluids like blood, urine, saliva, mucus, milk, bile, feces cerebrospinal fluid, cells or tissues like skin and organs or parts thereof. Sample collection will take place using a recovery procedure or non-recovery procedure, non-invasive or invasive methods. Samples will be taken by qualified and competent staff only.

Materials will be used for e.g.:

- Bioanalytical assays
- Haematological assays

- Biochemical assays
- Immunological assays
- Immunohistochemistry
- Cell culture

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

- Blood collection: single or multiple samples in a volume and frequency according to SOPs and the recommendations of Diehl et al<sup>1</sup>, 2001. In case a larger volume is needed (e.g. rodents), sampling will be done by exsanguination under anesthesia. Various routes may be used according to guidelines and good practice, with or without anesthesia. Mostly venous blood, incidentally arterial blood is being collected. E.g. jugular vein sampling in the rat or dog is applied without anesthesia.
- Body material collection by swabbing of surfaces or cavities, i.e. superficial body fluid/cell material from oral/nasal/ocular/rectal/vaginal/ear areas (e.g. saliva, mucus).
- Urine collection: for larger animals by collection of spontaneous urine after placement in a metabolic cage, on a litter box (cats) or by bladder catheterization; for rodents by collection of spontaneous urine after placement in a metabolic cage. In all species, urine may also be collected by bladder puncture after euthanasia during necropsy.
- Milk collection: by massage after oxytocin injection in rodents (e.g. rats).
- Bile collection: by sampling of bile duct-cannulated rats used as spare animals for running studies in bile duct-cannulated rats, or by collection of bile after euthanasia during necropsy.
- Feces collection: in a metabolic cage or from the bottom of the cage.
- Cerebrospinal fluid collection: may be collected during anesthesia followed by recovery or during necropsy after euthanasia (e.g. rabbits or dogs).
- Bronchoalveolar lavage (BAL): during anesthesia, followed by necropsy (e.g. rodents or dogs).
- Organ / tissues collection: after terminal anesthesia and euthanasia, tissues or organs are excised and used for ex vivo or in vitro research or for assay development (e.g. skin, heart, ovaria from rodents and non-rodents).

The list above shows examples of procedures and techniques that can be applied. The choice for these procedures and techniques is based on ongoing research. For all procedures SOP's or BOPs are available which are being updated regularly. Any update or amendment, should be reviewed and approved by the Animal Welfare Body. All procedures are being performed by qualified and competent personnel.

Most animals are used more than once for collection of blood, urine or feces, or for swabbing. At least a rest period is applied between 2 sampling sessions. A rest period is needed to recover from any loss of blood and replenishment of circulating blood volume, from anesthesia or as general stabilization from any possible procedure-involved stress. The rest period may differ depending the species, procedure, severity and invasiveness involved but is generally regarded 1 week.

Depending on the species and route of sampling, most procedure described above involve mild severity based on short duration (1-3 minutes), restraining, lack of invasiveness, and no requirement for anesthesia.

General anesthesia will be used for terminal bleeding, or sampling of skin, organs, or fluids (e.g. urine, BAL fluid). During terminal procedures, anesthesia will be followed by approved and appropriate euthanasia methods (e.g. exsanguination, overdose barbiturates). Organ sampling is considered a terminal procedure under deep anesthesia or preferably, after euthanasia.

Animals may be fasted overnight (depending on species) to prepare for anesthesia during the procedure or as the required condition for sampling (e.g. blood glucose).

Housing in metabolic cages will last as short as possible but maximal 24h; as soon as enough urine or feces is sampled, the animal(s) will return to their home cage.

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

The number of samples / animals is related to the quantity of materials needed for the next five years.

In principle the use of stored biomaterial is preferred, but if fresh material is needed or in case no stored materials are available, sampling is needed. The number of animals / species in this appendix is based upon

<sup>1</sup> 1. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. Diehl K.-H., Hull R., Morton D., Pfister R., Rabemampianina Y., Smith D., Vidal J.-M. and Vandevorstenbosch C.. J.Appl.Toxicol. 21, 15-23 (2001)

the number used in the last 5 years for collection purposes. If possible, stock/surplus animals will be used and different procedures will be combined. Animals may be re-used if possible. Their condition and fitness for (re-)use will be assessed by experienced technicians and is based upon veterinary advice and SOPs, and is being monitored by the AWB.

### B. The animals

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

#### Species:

Mouse, rat, hamster, guinea pig, rabbit, dog, cat, mini-pig from certified breeder.

Fish and frog: certified breeder or own breeding.

The species and number of animals is based upon the use for collection during the past 5 years with 10% additional animals since the company is growing fast.

Animals of both sexes will be used, and life stage might vary, depending the procedure, from pups to adult animals. Rodents of > 1 year of age will not be used.

species	Maximum number of procedures	Maximum number of animals
mice	500	400
rat	1000	400
hamster	20	20
guinea pig	20	20
rabbit	250	200
dog	300	50
cat	40	40
mini-pig	50	50
frog	50	50
fish	50	50

The numbers in the table with a total of 1280 animals in the 5 year period and percentages are assessed as maximally expected and based on historical data. The stock animals of the species assessed as fit for re-use (rat, rabbit, dog, cat, mini-pig) may be part of the estimated numbers of animals for this project license but also for other project licenses (AVD5.1 lid2h General Toxicology; AVD5.1 lid2h Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals; Project license in application process: training). Therefore, numbers of these species estimated for a 5 year period in this project may not reflect the only use of these animals.

### 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.

Most frequent collected biological materials involve short and low severity collection procedures that may either be combined or repeated at appropriate intervals while maintaining proper animal condition, welfare and fitness for use of the animal. Collection of blood in volumes accepted according good practice is a good example of a survival procedure which is most frequently used for in vivo collection in non-rodents (except fish/amphibian tadpole) or rats. If blood collection is not compatible with in vivo conditions due to species size (fish, tadpole), volumes needed, procedure conditions (e.g. recovery of procedure/anesthesia and severity level involved) and/or intended use of the animal (euthanasia for other reasons, e.g. age, maximum cumulative severity criteria reached), it may be decided to collect blood in a (combination of) terminal procedure(s) during the euthanasia of the animal (non-recovery). So, large animals like dogs may be used for blood collection for longer periods of time ('biobank'). On the other hand, certain procedures like collection of cerebrospinal fluid considering their recovery/severity and the expected need (incidental), will be done as a terminal procedure (in rabbits and dogs) and thus combined with euthanasia already planned for other reasons. Other procedures like skin biopsies may be preferably done under non-recovery conditions unless in vivo conditions (recovery/severity/further use after small skin biopsies) allow otherwise. Specific conditions for re-use of animals are documented in SOPs, based upon veterinary advice and monitored by the AWB. Cumulative severity involved in combining procedures or re-use will be considered by the technicians before decision on any subsequent or terminal use. This process will be advised and monitored by management, veterinarians and AWB.

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.

##### **Replacement:**

There are no suitable alternatives to replace biological materials needed for optimization or validation of laboratory tests. Second, biological materials are needed to develop alternative tests to replace in-vivo testing.

Whenever possible and fit later use, biological materials collected in vivo or post mortem, will be stored and used for ex-vivo use. Moreover, biological materials may be shared and used by several internal and external researchers.

In principle the materials will be obtained according the following check list;

1. Does the request meet the purpose as described in this proposal?
2. Does the material need to be fresh or can it also be e.g. frozen?
3. Does the requested material need to be derived from non-test substance or pharmaceutically treated, naïve animals?
4. Is the requested material available via other ways like existing animal sources (re-use animals, terminal use of animals, euthanasia of stock/surplus animals for other reasons), storage (internal biobank) or external sources?
5. Can the requested material be obtained from re-use animals after proper recovery or withdrawal time (this in relation to blood volume and drug exposure)?
6. Is the requested material only available by purchase of animals (e.g. certain strains)?
7. Does the number of animals needed, the frequency of sampling(s) and procedures involved like sedation/anesthesia or minor surgery, and severity involved qualify for the need of the materials?
8. Is it possible to combine the use of the animal(s) during the procedure with any training of personnel?
9. Are the procedure or combination of procedures involved compatible with condition, fitness for use and welfare based on the cumulative severity due to previous procedures and life-time experience of the individual animal?

##### **Reduction:**

Reduction of the animal numbers used is possible by combining collection procedures and/or sharing collected samples with other researchers and/or re-using animals used for in vivo collection. E.g. small volumes of blood are possible to collect in same animal over a period of time (blood bank).

##### **Refinement:**

All procedures are according to good practice and will be reviewed and approved by the AWB. They are documented in SOPs or BOPs and performed by qualified, competent and proficient staff. Any sampling procedure will be refined as much as possible to minimize any negative impact on the animal. E.g. micro-sampling techniques may be used or preferred if only very low blood volumes from individual animals are required for further tests.

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

The severity due to the (combination of) procedure(s) is assessed to be mild or terminal using anesthesia/euthanasia methods. According to procedure or when considered necessary, any analgesia and/or anesthesia is provided. Due to good practice methods, SOPs and experienced staff, any animal suffering, pain or fear is not expected or will be minimized as much as possible. If necessary, veterinary advice and treatment are involved and humane endpoints are considered. No adverse effects on the environment are expected at all.

#### **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 of the Directive 2010/63/EU?

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.

Anesthesia will be used prior to exsanguination and subsequent euthanasia for organ and tissue collection. If applicable for the species, mild sedation may be applied to improve proper restraining of the animal and to prevent subsequent stress. Analgesia may be used if (post-)procedural pain is being expected.

### I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Animals may experience any discomfort like stress due to the restraining or sampling method or use of anesthetics. If urine samples are collected, animals may be housed in a metabolic cage for max 24h without or with limited cage enrichment.

Explain why these effects may emerge.

Housing in a metabolic cage with a wired bottom (rodent) or perforated rubber bottom (dogs, minipigs) is the preferred in vivo technique to sample spontaneously excreted urine and feces. The alternative would be catheterization or a bladder puncture under anesthesia or after termination.

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

Procedures are well described in SOPs and BOPs upon advice by the designated veterinarian and AWB. Procedures will only be performed by trained and experienced staff using appropriate equipment.

### 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.

We don't expect a humane endpoint (HEP) due to the procedures. There are SOPs available for general criteria to determine a humane endpoint in unforeseen circumstances.

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').

In principle, the procedure of choice will be the one with the lowest severity involved, unless indicated otherwise based on scientific or veterinary grounds. For example, the same sampling route under same conditions (anesthesia) is needed for this blood sample as for the samples that are to be expected in the tests to be developed or compared with. Ethical or veterinary advice for euthanasia of the animal for other reasons, may involve that e.g. blood, urine or CSF sampling will be performed under anesthesia/euthanasia instead of survival conditions. Collection of tissues/organs after anesthesia/euthanasia will be a terminal procedure and thus considered non-recovery.

Sampling of blood or swabbing body fluids/material with or without short sedation is assessed as mild.

Severity due to housing in metabolic cages up to 24 hours is assessed as moderate.

The cumulative severity based on combined procedures or re-use during the life-time of the individual animal is assessed as moderate, maximally. Examples of most common used material illustrate the use for animals in the procedure: many species (rat, rabbit, dog, cat, mini-pig) are (re-)used for blood sampling in a survival procedure and only some species (mice, fish, amphibian tadpole) in a terminal procedure.

<i>species</i>	<i>number of procedures</i>	<i>number of animals</i>	<i>% terminal use</i>	<i>illustrative examples material</i>	<i>% Non-recovery</i>	<i>% mild severity</i>	<i>% moderate severity</i>
mice	500	400	20	blood plasma, organs	20	70	10
rat	1000	400	20	blood plasma, organs, urine	20	70	10
hamster	20	20	80-100	organs, (blood plasma)	80-100	0-10	0-10
guinea pig	20	20	80-100	organs, (blood plasma)	80-100	0-10	0-10
rabbit	250	200	15	blood plasma, CSF	15	80	5
dog	300	50	0-20	blood plasma, CSF, organs, urine	0-20	75-95	5
cat	40	40	0-3	blood plasma, urine	0-3	92-95	5
mini-pig	50	50	0-20	blood plasma, skin, organs	0-20	60-80	20

<i>species</i>	<i>number of procedures</i>	<i>number of animals</i>	<i>% terminal use</i>	<i>illustrative examples material</i>	<i>% Non-recovery</i>	<i>% mild severity</i>	<i>% moderate severity</i>
frog	50	50	100	blood plasma, tissue	100	0	0
fish	50	50	100	blood plasma, tissue	100	0	0

## End of experiment

### L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

**No** Dogs, cats and minipigs are not killed after the procedure depending on the nature of the procedure and severity involved. For example: blood sampling.

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

All fish, amphibians, rodents, rabbits and minipigs are euthanized following the procedure or at the end stage of their use period. Dogs and cats, depending on the used procedures and severity involved, may be rehomed or adopted if considered compatible with their health and welfare condition.

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**





## Format

### Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project    | Het verzamelen van biologisch materiaal voor het opzetten en gebruiken van laboratorium testen |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 Jaar   |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Laboratorium testen, biologisch materiaal  |

### 2 Categorie van het project

- |   |   |
|---|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.<br><br><i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>                                  | <input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek   |
|   | <input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek                         |
|   | <input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie        |
|   | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid |
|   | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort                         |
|   | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding   |
|   | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek   |
| <input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |   |

### 3 Projectbeschrijving

- |   |   |
|---|---|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | Laboratoriumtesten zijn noodzakelijk binnen het onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen en (agro-)chemicaliën voor mens, dier en milieu. Een kwalitatief goede test gericht op de diersoort of te onderzoeken stof wordt ontwikkeld, getest en als betrouwbaar geaccepteerd en vervolgens toegepast. De betrouwbare test en latere periodieke kwaliteitscontrole van die test verhogen de betrouwbaarheid van het onderzoek zonder, maar ook met proefdieren. Voor deze testen zijn bloed, urine, ontlasting, cellen, weefsels of organen van gezonde proefdieren van de betreffende soorten noodzakelijk. Afhankelijk van de onderzoekvereisten en type materiaal kan het monster direct worden gebruikt (meestal vers bloed), of tot gebruik opgeslagen onder juiste condities. |
|---|---|

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Het materiaal wordt gebruikt voor nieuwe of bestaande laboratoriumtesten voor bepaling van de eventuele schadelijke effecten van stoffen in dieren of ontwikkeling van cel/weefselweektesten. Alleen met kwalitatief goede laboratoriumtesten kan met zekerheid worden vastgesteld of een product veilig is voor mens, dier en milieu en of geneesmiddelen wel of geen bijwerkingen hebben.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Geschat maximale aantal dieren voor de projectperiode van 5 jaar	Totaal: 1280
Muis	400
Rat	400
Hamster	20
Cavia	20
Konijn	200
Hond	50
Kat	40
Minivarken	50
Klauwpad	50
Vis	50

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Het dier kan ongemak ervaren bij het hanteren, nachtelijk verblijf in urine-opvang kooi of kortdurende pijn bij het bloedprikken. Bij meer dan verwachte lichte, kortdurende en voorbijgaande pijn, wordt anesthesie en/of pijnstilling gebruikt.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Bloedafname geeft mild ongerief. Bloeddonor-honden kunnen uiteindelijk worden geëuthanaseerd indien weefsels/organen moeten worden verzameld. Dit geeft matig ongerief. Nachtelijk verblijf in een urine-opvangkooi geeft matig ongerief. Ernstig ongerief komt niet voor. Verwacht ongerief mild 90%, matig 10%.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Meeste dieren worden hergebruikt. Dieren die langere tijd zijn gebruikt en/of vanwege gezondheid niet meer geschikt zijn voor hergebruik of adoptie, worden geëuthanaseerd en bij hun dood bloed/weefsels afgenomen.

## 4 Drie V's

4.1 **Vervanging**  
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

De in tabel 3.3 vermelde diersoorten worden ook gebruikt in het veiligheidsonderzoek van stoffen. Vanwege dusdanige verschillen tussen de diersoorten is dit project niet met materiaal van één diersoort mogelijk. Er is nog geen alternatief voor het gebruik van dierlijk materiaal voor laboratoriumtesten voor proefdieronderzoek.

4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo

Er worden dieren bespaard door: 1) onderlinge combinatie van of meerdere afnames van materiaal in de tijd in een dier (hergebruik) 2) zoveel mogelijk materiaal te verzamelen voor meerdere doelen bij euthanasie van het dier

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

3) het gebruik van aanwezige reservedieren 4) combinatie met training van personeel (ander project). Goede laboratoriumtesten zullen de diergezondheid en onderzoekskwaliteit verbeteren waardoor minder dieren nodig zijn.

#### 4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Stress bij het dier kan worden verminderd door ervaring (personeel) en gewenning (training dier). Bloedafname is per diersoort beperkt. Na afname van weinig bloed krijgt het dier voldoende tijd om het weer aan te maken. Grotere hoeveelheden bloed worden bij kleine diersoorten verzameld bij meer dieren (weinig dus met snel herstel) of door euthanasie waarbij het dier inslaapt zonder pijn en daarna leegbloedt.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Voor gezondheid en welzijn van de dieren zijn er grenzen gesteld aan de duur en frequentie van gebruik, effecten op het dier en daarbij behorende ongemak/stress. Standaard kiest men een methode die het minste eventuele negatieve effecten bij het individuele dier veroorzaakt. Handelingen worden uitgevoerd volgens 'goede praktijk-procedures' door geschoold, kundig en ervaren personeel. De Instantie van Dierenwelzijn ziet toe op de procedures en uitvoering. Goede procedures garanderen goede gezondheid en welzijn van de proefdieren, en dus een optimaal diermodel/bron van materiaal en daarmee een basis voor kwalitatief goed onderzoek.

### 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

## DEC-advies Versie 31-01-2018

---

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

### A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
2. Titel van het project **Collection of biological materials for design and use of laboratory assays.**
3. Titel van de NTS **Het verzamelen van biologisch materiaal voor het opzetten en gebruiken van laboratorium testen.**
4. Type aanvraag:
  - nieuwe aanvraag projectvergunning
  - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
  - naam DEC **5.1 lid2h**
  - telefoonnummer contactpersoon **5.1 lid2h**
  - e-mailadres contactpersoon **5.1 lid2h**
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
  - ontvangen door DEC **15-12-2017**
  - aanvraag compleet **15-12-2017**
  - in vergadering besproken **15-01-2018**
  - anderszins behandeld
  - termijnonderbreking(en) van / tot **15-1-2018 tot 30-1-2018**
  - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
  - aanpassing aanvraag
  - advies aan CCD
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. **De aanvraag is afgestemd met de IvD (bevestigd per e-mail)**

*Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest.*

8. Eventueel horen van aanvrager
  - Datum **15-01-2018**
  - Plaats **5.1 lid2h**
  - Aantal aanwezige DEC-leden **7**
  - Aanwezige (namens) aanvrager **hoofd onderzoeker en schrijver aanvraag**
  - Gestelde vraag / vragen **discussie ter verklaring van het aantal te gebruiken proefdieren t.o.v. het aantal dierproeven**
  - Verstrek(e) antwoord(en)
  - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag **ja**
9. Correspondentie met de aanvrager
  - Datum **20-12-2017 en 16-1-2018**

- Gestelde vraag/vragen – zie bijlage
  - Datum antwoord 05-01-2018
  - Verstrek(e) antwoord(en) - zie bijlage
- De antwoorden hebben wel/ geleid tot aanpassing van de aanvraag Ja.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) *nvt*

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

## B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is. **Ja, vergunningplichtig**  
*Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*
2. De aanvraag betreft een **nieuwe aanvraag** / een wijziging op een bestaande vergunning.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? **Ja, de DEC is competent om over deze projectaanvraag te adviseren**
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom. **Er is geen betrokkenheid van DEC-leden bij deze projectaanvraag, zodat onafhankelijkheid en onpartijdigheid zijn gewaarborgd.**

## C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*). **Deze aanvraag heeft een eenduidige en concrete doelstelling (verzamelen van biologisch materiaal) en kan getypeerd worden als een project omdat het direct leidt tot het uiteindelijke doel. In de handreiking "Invulling definitie project" is geen vergelijkbaar type aanwezig. Het directe doel is het verzamelen van biologisch materiaal van en bij proefdieren voor het indirecte doel namelijk het opzetten en uitvoeren van laboratoriumtesten. De belasting voor de dieren is in voldoende mate beschreven en de vergunningaanvraag is daarmee toetsbaar.**
2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Flora- en faunawet). **Voor zover de DEC kan beoordelen is er geen "tegenstrijdige" wetgeving, die het uitvoeren van de dierproeven in de weg staan.**
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Neven doelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel. **De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën zijn in overeenstemming met de doelstelling namelijk het verzamelen**

van biologisch materiaal van en bij proefdieren met als doel het opzetten en gebruiken van laboratoriumtesten.

#### *Belangen en waarden*

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*). Het directe doel van deze aanvraag is het verzamelen van biologisch materiaal van en bij proefdieren voor het opzetten van en gebruiken in laboratoriumtesten die noodzakelijk zijn voor het richtlijn gedreven onderzoek van de instelling. Ook is biologisch materiaal van cruciaal belang voor de optimalisering en validering van testen voor de bioanalyse van monsters afkomstig uit vergunde onderzoeksprojecten. Binnen dit project is er een zeer directe en reële relatie tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*). De samenleving heeft belang bij kwalitatief goed en betrouwbaar proefdierkundig onderzoek. Dit geldt in het bijzonder voor richtlijn gedreven onderzoek naar veiligheidsaspecten van nieuwe stoffen en producten (een belangrijk deel van het onderzoek bij de instelling van de aanvrager). De 5.1 lid 2f en de medewerkers hebben economische en maatschappelijke belangen bij de uitvoering van dit onderzoek. Zij hebben biologisch materiaal nodig om in vitro (pre)testen te kunnen ontwikkelen en uitvoeren en om hiermee het proefdierkundig onderzoek kwalitatief te ondersteunen en waar mogelijk ook te beperken. De belangrijkste belanghebbenden bij deze aanvraag die worden geschaad zijn de proefdieren die het biologisch materiaal leveren. Voor de proefdieren in dit project geldt dat hun autonomie, welzijn, fysieke en psychische integriteit worden aangetast en dat zij gedurende de afname van materiaal tijdelijk stress en pijn kunnen ondergaan. Daarbij moet worden meegewogen dat door dit project andere proefdieren dan de direct bij dit project betrokken proefdieren in de toekomst hiervan voordeel kunnen hebben door de ontwikkeling van alternatieve testen.
6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Zo ja, benoem deze, leg uit waarom daar sprake van kan zijn en geef aan of deze effecten afgedekt worden door specifieke wet- en regelgeving op het gebied van het omgaan met voor het milieu risicovolle stoffen of organismen. De DEC gaat er van uit, dat de vergunninghouder beschikt over alle relevante vergunningen voor het uitvoeren van dit project.

#### *Proefopzet en haalbaarheid*

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5*). De DEC is er van overtuigd, dat de aanvrager over voldoende expertise en infrastructuur beschikt om de doelstelling en de einddoelstelling van dit project te realiseren. Voor alle regelmatig uit te voeren handelingen zijn SOP's aanwezig. Alle procedures zijn onderdeel van door de CCD reeds vergunde projecten.
8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6*). De DEC is er van overtuigd, dat de doelstelling "verzamelen van biologisch materiaal" binnen deze instelling op kwalitatief

verantwoord niveau worden uitgevoerd. De procedures die daarbij worden gevolgd zijn beproefd en worden gebruikt in reeds vergunde projecten. De DEC oordeelt positief over de keuze om waar mogelijk aanschaf van dieren voor dit project te voorkomen en procedures waar mogelijk te beperken tot gering ongerief.

*Welzijn dieren*

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).

- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e, lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. **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. In sommige gevallen zal sprake zijn van tijdelijk verblijf in andere onderkomens ter verzameling van biologisch materiaal welke tijdelijk is, bijvoorbeeld verblijf in een metabolismekooi voor een nacht.**

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2 Het cumulatieve ongerief als gevolg van de procedures wordt geclassificeerd als gering en incidenteel als matig. De DEC acht dit realistisch.*
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit: (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*). ). **De gedragsmatige en fysieke integriteit van de proefdieren wordt naar de mening van de DEC aangetast door de huisvesting, het hanteren van de dieren en de procedures, die noodzakelijk zijn om het benodigde biologisch materiaal te verzamelen.**
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). **De criteria voor humane eindpunten zijn beschreven in SOP's en daarmee ook toegesneden op dit gebruik van proefdieren. Er zijn geen dieren die naar verwachting een humaan eindpunt zullen bereiken. De DEC kan zich vinden in deze inschatting.**

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). **De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er op dit moment geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Biologisch uitgangsmateriaal is noodzakelijk voor eerder genoemd laboratoriumonderzoek. Er vinden er met het biologisch materiaal deels *in vitro* onderzoeken plaats, die het aantal dierproeven in de toekomst mogelijk kunnen beperken dan wel voorkomen.**
15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). **De algemene strategie is om het verzamelen van biologisch materiaal zoveel mogelijk te combineren met dierproeven die in het kader van andere projecten worden uitgevoerd (bijvoorbeeld het aanleren of oefenen van procedures) en om de aanschaf van t.b.v. dit project zoveel mogelijk te vermijden. Het aantal dieren wordt in sterke mate bepaald door de vraag van afnemers van de biologische materialen. Hiervan is op basis van ervaring en de verwachting in de toekomst een zo reëel mogelijke inschatting gemaakt. De DEC kan zich vinden in de gemaakte schattingen.**
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). **Dit project is in overeenstemming met de vereisten van de verfijning van dierproeven. Doel is zo goed mogelijk biologisch materiaal te verzamelen onder optimale omstandigheden voor de proefdieren. Daarbij worden procedures die meer dan gering ongerief veroorzaken zoveel mogelijk vermeden. Wanneer meer dan gering ongerief wordt voorzien, zullen terminale procedures worden gebruikt.**
17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe. **Dit project betreft geen wettelijk onderzoek.**

*Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef*

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*). **Dieren van beide geslachten zullen ingezet worden. Als regel is het geslacht van de dieren niet van belang.**
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeldt staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). **De dieren zullen afhankelijk de species en van het benodigde biologisch materiaal worden hergebruikt of in het kader van de proef worden gedood. Het verwachte ongerief is de belangrijkste driver voor deze keuze. De DEC is het hiermee eens. De gebruikte dodingsmethode staat vermeld in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Grote dieren als katten, honden en minipigs**



worden zeer incidenteel gedood.

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is. **Katten, honden en minipigs worden in de regel hergebruikt, tenzij (cumulatief) ongerief hoger is dan matig en/of organen moeten worden verzameld, dan zullen dieren worden gedood binnen dit project. Echter, in de meeste gevallen worden de dieren hergebruikt. Voor katten wordt ook adoptie overwogen.**

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? **De NTS is een evenwichtige weergave van dit project en is begrijpelijk geformuleerd.**

## D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*). **Rechtvaardigt het verzamelen van biologisch materiaal van proefdieren het gebruik en het ongerief dat de dieren wordt aangedaan en wordt aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?**
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*). **De belangen van de dieren worden geschaad. Er vindt aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, zij het in lichte en incidenteel matige mate. Meegewogen is ook dat een deel van het biologische materiaal gebruikt zal worden voor ex vivo en in vitro studies die het gebruik van proefdieren in de toekomst kunnen beperken (indirect proefdierenbelang). De belangen voor de opdrachtgever en aanvrager worden bevorderd en zijn in belangrijke mate economisch en maatschappelijk van aard. Immers, de directe, en daarmee ook de uiteindelijke, doelstelling van dit project kan niet worden gehaald zonder gebruik te maken van materiaal van proefdieren. In die zin is dit project voorwaardenscheppend. Beargumenteerd kan worden dat ook de samenleving een belang heeft dat in zekere mate wordt bevorderd. Immers, de werkportefeuille van de aanvraag bevat vooral richtlijn gedreven onderzoek dat is gericht op de risicoschatting van de schadelijke werking van stoffen en producten voor mens, dier en milieu. Daartegenover staat dat dierproeven door een deel van de samenleving als moreel problematisch wordt gezien.**
3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Overwegende:

- Het grote belang en de noodzaak van het verzamelen van biologisch materiaal binnen deze instelling van de aanvrager
- De noodzaak voor het verkrijgen van goed en betrouwbaar biologisch materiaal van proefdieren
- De zorgvuldigheid van de opzet, de uitvoering en de ervaring van en met het opgezette plan door de aanvrager van het project
- De ervaring, kennis en kunde van de aanvrager met dit onderzoek
- De afwezigheid van geschikte vervangingsalternatieven
- Dat de gevolgde strategie gericht op optimaal gebruik van proefdieren
- De belasting van de dieren minimaal wordt gehouden

is de DEC unaniem van oordeel, dat het belang van het verzamelen van biologisch materiaal opweegt tegen de aantasting van de autonomie, welzijn en integriteit van de benodigde proefdieren en daarmee dit gebruik rechtvaardigt.

## E. Advies

### 1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
  - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
  - Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
  - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
  - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
  - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
  - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

Bij deze aanvraag komt de discrepantie binnen de definitie "dierproef" en het gebruik van proefdieren sterk naar voren. Zo is een eenmalige afname van bijvoorbeeld een geringe hoeveelheid bloed een dierproef; maar meerdere ingrepen en bloedafnames bij langer durende dierproeven bij 1 proefdier ook een dierproef.

## **Bijlage**

In zwart de vragen van de 5.1 lid2h

In rood de antwoorden door schrijvers van de aanvraag.

Vragen Van 5.1 lid2h aan vergunninghouder 5.1 lid2h, d.d. 20-12-2017

### **Project proposal:**

#### **2 Categories**

Is het juist dat 'basic research' en 'research into environmental protection' niet is aangekruist? Vindt binnen de instelling geen onderzoek en/of ontwikkeling op dit terrein plaats of valt dit niet onder deze aanvraag?

Dit is juist. Het te verzamelen materiaal is ondersteunend bij en gerelateerd aan het in vivo of in vitro onderzoek en de daarbij behorende methoden dat binnen de instelling of bij haar klanten wordt of zal worden uitgevoerd.

#### **3.1 Background Introduction**

De introductie is verwarrend – er is sprake van een aantal gebieden van research binnen - en kan beter toegesneden worden waarom biologisch materiaal nodig is. Bijvoorbeeld: Waarom kan een bepaling in muizenbloed niet een op een overgenomen worden voor bepaling in varkenslever. Wat kan je leren van enzymen uit rattenlever etc.

Hoe je aan je dieren komt voor dit project kan beter naar de aanpak en strategie 3.4.1. *De alinea In principle...organs* is verplaatst naar 3.4.1.

Er is sprake van het winnen van biologisch materiaal for internal and external laboratories. Wat betekent dit external? *De ontwikkeling en validatie van testen of gebruik van dit materiaal kan zowel door onze laboratoria als door externe laboratoria uitgevoerd worden. Voorbeeld 1: voorafgaand aan een diers studie (andere projectvergunningen, voorbeeld diersoort is hond) dient een bepaalde teststof assay voor bepalingen van teststof in bloed ontwikkeld en gevalideerd te zijn. Vaak worden deze bioanalyses door ons laboratorium ontwikkeld en uitgevoerd. In andere gevallen gebeurt dit door de klant zelf of geeft deze de voorkeur aan een ander laboratorium. Zogenaamde blanco bloedmonsters worden dan bij het onbehandelde voorraaddier van dezelfde diersoort verzameld en intern of extern gebruikt. Voorbeeld 2: bij geplande afvoer van het dier dat niet in aanmerking komt voor hergebruik/herplaatsing/adoptie kan bij euthanasie diens materiaal (bloed, weefsels, organen) prima gebruikt worden als onderwijsmateriaal, oefenmateriaal of onderzoeksmateriaal voor externe onderzoekers. Denk bv. aan chirurgietraining, ex vivo testen of assays die bij andere instellingen worden uitgevoerd waarbij geen dieren daar specifiek voor dit doel hoeven te worden opgeofferd (reduction).*

### **Description animal procedures:**

#### **2 A Experimental approach....**

Kunt u ons ter info inzage geven in de SOP 'brancoalveolar lavage (BAL)' en de SOP 'Cerebrospinal fluid collection onder anesthesia' followed by recovery?

SOPs HIS-D-349 en AVI-J-621 zijn toegevoegd.

#### **2 B The animals**

Is het aantal genoemde dieren (inclusief het aan te nemen hergebruik) niet aan de hoge kant? De huidige tabel geeft gemiddeld o.a. een wekelijks gebruik gedurende 5 jaar aan van maximaal: 2 muizen, 4 ratten, 1 konijn en 1 hond.

Zo vraagt bijv. euthanasie van 50 honden per jaar voor dit doel vereist een betere onderbouwing. Dit is een terechte opmerking/vraag en behoeft correctie van de typo en toelichting. 1) De tabel vermeldt het aantal ingeschatte dierproeven voor dit doel: dit betreft overlevingstechnieken zoals bloedafname alsmede (uiteraard kleiner aantal) euthanasie van de dieren. Eenmalige bloedafname bij de hond is al 1 dierproef. Het gaat dus niet om euthanasie van 50 honden per jaar. Kolomtitel in tabel is aangepast. 2) Bij voorraad honden, katten en minivarkens is in principe sprake van hergebruik voor procedures onder deze projectvergunning, maar ook voor studies onder andere projectvergunningen (bv. teststofstudies, training). Er worden geen dieren specifiek aangeschaft en gebruikt voor procedures onder deze projectvergunning. Bij voorraad knaagdieren en konijnen komt hergebruik weinig voor. Voor bloedafname zijn altijd wel ex- reservedieren beschikbaar. Per individueel knaagdier of konijn is vanwege de procedure (impact en ongerief), combinatie van procedures of proefdierbeleid voorraaddier meestal eenmalig gebruik van toepassing en betreft 1 dierproef dus 1 dier. 3) Handmatige koppeling van historische gegevens uit de dierproefregistratie en individuele dossiers geven aan dat de aantallen voor honden en minivarkens kunnen worden bijgesteld. Bij de hond en het minivarken is er sprake van zowel eenmalig als hergebruik voor een of meerdere keren en een gemiddeld "gebruiksduur" van 3 resp. 1-1.5 jaar. Bij

katten gaat het om non-terminale studies of procedures en een gemiddeld "gebruiksduur" van 7 jaar. Let wel: "gebruiksduur" is niet de leeftijd die het dier bereikt maar de periode waarin het dier gebruikt wordt voor procedures onder 1 of meerdere projectvergunningen met inachtneming van de voorwaarden voor hergebruik (gezondheid, welzijn en geschiktheid volgens bedrijfspolicy en wetgeving). 4) In de komende jaren is naast economische groei van de bedrijfsactiviteiten ook mogelijk een herziening van hergebruik voorzien, d.w.z. dat op wetenschappelijke gronden beperkingen kunnen worden gesteld voor hergebruik van dieren (bv. hond) na blootstelling aan bepaalde teststoffen. Dit betekent dat ook meer dieren worden beoogd voor procedures onder deze projectvergunning. Conclusie: het jaarlijks aantal individuele honden dat voor deze procedures ook (immers ook andere projectvergunningen) gebruikt werd komt omgerekend voor een 5 jaarperiode met enige marktgroeimarge op 100 honden.

Worden de voor deze aanvraag bestemde dieren ter borging van de gezondheid separaat gehuisvest en verzorgd? De dieren worden in overeenstemming met de welzijnswetgeving (EU Directive en Wod) gehuisvest, verzorgd en gemonitord door bevoegd en bekwaam personeel. Bij de borging van hun gezondheid en welzijn zijn ook de dierenartsen en IvD betrokken.

## 2 D Replacement,...

Hier is sprake van een 9 punts check list. Deze ziet er uitstekend uit. Wordt deze bij iedere afname van biologisch materiaal doorlopen of gaat dit als regel op basis van goedgekeurde werk- dan wel onderzoeksprotocollen?

Deze check list is gebaseerd op zowel de historie, de praktijk alsmede de welzijnswetgeving en zeer geschikt voor gebruikers en IvD om te wijzen op de noodzaak en mogelijke alternatieven. De check list kan prima doorvertaald worden naar een SOP waarin de afwegingsprocedure wordt toegelicht.

Is het juist dat de 9 punts checklist voornamelijk betrekking heeft op de vraag welke dieren gebruikt kunnen worden ten einde te vermijden dat hiervoor dieren aangeschaft worden? Nee, de lijst is ook bedoeld om waar mogelijk toch al dieren worden afgevoerd en gebruikt kunnen worden, als eerste te gebruiken (reduction en refinement). Er worden geen dieren specifiek voor dit doel aangeschaft. In dat geval kan het wellicht beter vermeld worden bij algemene strategie (3.4). Opgemerkt wordt dat termen als spare-, study-, stock animals (vermeld in de introductie) hier niet meer terug komen. Spare en study animals zijn gerelateerd en toebedeeld aan een specifieke studie. Stock of surplus animals zitten of komen uit voorraad die (her-)gebruikt worden voor bv. korte studies (andere projectvergunning) of bloedafname. Onder 3.4.1 is de eerdere genoemde alinea (pag. 1 dit document) geplaatst met vermelding van genoemde dieren.

Kunt u aangeven op grond van welke overwegingen besloten wordt tot verzamelen van lichaamsvloeistoffen in een terminaal experiment of middels herhaalde bemonstering?

De overwegingen kunnen zijn diersoort, techniek, materiaal en passend af te nemen volume onder non-terminale of terminale condities, herstel van het dier na afname, geplande euthanasie van het individuele dier om andere redenen, en gebruikersspecificaties voor benodigd materiaal. Bv. herhaalde afname van kleine volumina bloed vereisen geen euthanasie per se. Grotere hoeveelheid bloed bij de muis kan besluiten om 1 dier op te offeren i.p.v meerdere. Het verzamelen van hersenruggemeryloeistof wordt bij voorkeur gedaan bij een diep geanestheesd (hond) of geëuthanaseerd dier (konijn) in de terminale fase.

Kunt u per diersoort aangeven wat de verwachte verdeling van ongerief is?

De classificatie van de verdeling van het verwachte ongerief staat onder punt K in de appendix 1.

## NTS:

Deze dekt globaal de aanvraag maar is weinig informatief toegankelijk geschreven.

### 3.1.

De doelstelling moet beter inzichtelijk maken waarom biologisch materiaal noodzakelijk is voor laboratoriumtesten en hierdoor bijvoorbeeld mogelijk gebruik van dieren in dierproeven wordt beperkt

Dit vereist meer diepgang en tekst, waarbij de NTS (maximaal 500 woorden) te beperkt is. Assays of technieken die dierlijk weefsel of vloeistoffen vereisen kunnen helaas nog niet worden vervangen door methoden op basis van kunstmatige stoffen. Zie ook 4.1. Vervanging laatste zin.

### 3.5

De verdeling van ongerief ontbreekt

De meest voorkomende (bloedafname of herhaalde bloedafname met euthanasie) of exemplarische procedures (nachtelijk verblijf in urineopvangkooi) worden hier toegelicht. Het ongerief per procedure (dus niet cumulatief, levenslang) zal voornamelijk mild ongerief betreffen (90%). Verdeling toegevoegd in tekst NTS.

**3.6**

Niet geheel duidelijk. Hebben de gevraagde aantallen dieren betrekking op aantallen dierproeven of proefdieren. Zie ook antwoord op 2B pag 2. In de gevraagde aantallen is uitgegaan van het aantal dierproeven. Binnen deze projectvergunningaanvraag betreft het beide: afhankelijk van diersoort, doel etc. worden dieren hergebruikt (bv. bloedafname hond), in andere gevallen eenmalig gebruikt voor afname van biologisch materiaal (bv. euthanasie muis met bloedafname). Dit laat zich lastig doorvertalen naar een aantal proefdieren. Tabel onder 3.3 bevat een typo (aantal proefdieren moet zijn dierproeven). In dat laatste geval, is het dan niet zo dat de meeste dieren worden gedood in het kader van de proef, al dan niet na hergebruik in procedures met maximaal cumulatief ongerief: matig?

**4.2**

‘ gebruik van aanwezige dieren’ leidt niet tot vermindering van het aantal dieren in dit project.

Correct opgemerkt, eerdere punt 3 is verwijderd.

Punten 2B, 2C en 2L zijn in de NTS aangepast naar overlevingsprocedures bij hergebruik en euthanasieprocedures.

**Vragen Van 5.1 lid2h aan vergunninghouder 5.1 lid2h, d.d. 16-1-2018**

Graag ziet de DEC per species:

- Het aantal dieren
- Het aantal dierproeven
- Het percentage waarbij een terminaal eindpunt wordt bereikt
- Een opsomming van materiaal dat wordt verzameld (dit hoeft niet volledig te zijn, maar is slechts illustratief)

Gegevens zijn geleverd in aangepaste aanvraag

5.1 lid2e

**Van:** 5.1 lid2e namens Info-zbo  
**Verzonden:** maandag 19 maart 2018 14:55  
**Aan:** 5.1 lid2h  
**Onderwerp:** RE: [External]: Aanhouden AV 5.1 lid2h 20184846

10

Beste 5.1 lid2e

Ik heb vandaag ook het originele aanvraagformulier met de juiste einddatum per post ontvangen. Dank daarvoor. Het dossier is nu weer helemaal rond. De vergunning wordt vandaag of morgen naar jullie toe gemaild.

Met vriendelijke groet,  
5.1 lid2e

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

.....  
Bezuidenhoutseweg 73 | 2500 EK | Den Haag  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag  
.....

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

---

**Van:** 5.1 lid2e  
**Verzonden:** vrijdag 9 maart 2018 17:24  
**Aan:** Info-zbo  
**Onderwerp:** RE: [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 20184846

9

Beste 5.1 lid2e

De aangepaste informatie (3 files) zijn vandaag via de beveiligde netwerkverbinding aan de CCD gezonden. Wij zien graag uit naar de verdere beoordeling van de aanvraag.  
Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

Confidentiality Notice: The information contained in this email and any attachments are confidential and may contain privileged and/or proprietary information. This email is intended for the use of the addressee only. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from copying, distributing or using this email or the information contained in it. If you received this email in error, please notify the sender immediately by email or telephone, and destroy any copies, electronic, paper or otherwise.

---

**From:** 5.1 lid2e **On Behalf Of** Info-zbo  
**Sent:** donderdag 8 maart 2018 15:03  
**To:** 5.1 lid2e  
**Subject:** RE: [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 20184846

8

Beste 5.1 lid2e

Dank voor je bericht, ik wacht het af.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

Centrale Commissie Dierproeven [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Bezuidenhoutseweg 73 | 2500 EK | Den Haag  
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Van:** 5.1 lid2e  
**Verzonden:** donderdag 8 maart 2018 14:59  
**Aan:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)  
**CC:** 5.1 lid2e  
**Onderwerp:** RE: [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 0184846

7

Geachte 5.1 lid2e,

Wij hebben uw bericht in goede orde ontvangen en zullen de gevraagde aanpassingen/correcties z.s.m. aan u doen toekomen.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

Confidentiality Notice: The information contained in this email and any attachments are confidential and may contain privileged and/or proprietary information. This email is intended for the use of the addressee only. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from copying, distributing or using this email or the information contained in it. If you received this email in error, please notify the sender immediately by email or telephone, and destroy any copies, electronic, paper or otherwise.

**From:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]  
**Sent:** donderdag 8 maart 2018 13:14  
**To:** 5.1 lid2e  
**Cc:** 5.1 lid2e  
**Subject:** [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 20184846

6

Geachte 5.1 lid2h,

Op 01-02-2018 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Collection of biological materials for design and use of laboratory assays" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20184846. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht 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 verder te kunnen beoordelen:

#### Niet technische samenvatting

Bij 4.2 heeft u de zin "3. het gebruik van aanwezige reservedieren" doorgestreept. Kunt u deze zin uit de NTS verwijderen?

#### Onduidelijkheden

U spreekt in uw projectvoorstel over een duur van 5 jaar. Echter heeft u bij uw aanvraagformulier een duur van 4 jaar aangegeven. Als de duur van het project toch 5 jaar moet zijn, zou een dan een nieuw aanvraagformulier op kunnen sturen waarin de datum correct ingevuld is?

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

#### **Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

#### **Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

Marjolein Brouwer-van Olderen  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

.....  
T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

De Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO.nl) stimuleert Duurzaam, Agrarisch, Innovatief en Internationaal ondernemen.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you



are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



### 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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.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 **5.1 lid2h**

Nee > U kunt geen aanvraag doen

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

Naam instelling of organisatie **5.1 lid2h**

Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde **5.1 lid2e**

KvK-nummer **5.1 lid2h**

Straat en huisnummer **5.1 lid2h**

Postbus **5.1 lid2h**

Postcode en plaats **5.1 lid2h**

IBAN **5.1 lid2h**

Tenaamstelling van het rekeningnummer **5.1 lid2h**

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.*

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters **5.1 lid2e**  Dhr.  Mw.

Functie **5.1 lid2e**

Afdeling Toxicologie

Telefoonnummer **5.1 lid2h**

E-mailadres **5.1 lid2e**

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

(Titel) Naam en voorletters  Dhr.  Mw.

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

E-mailadres

- 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 - 3 - 2018
- Einddatum 28 - 2 - 2023
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Collection of biological materials for design and use of laboratory assays
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Het verzamelen van biologisch materiaal voor het opzetten en gebruiken van laboratoriumtesten
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de Instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC 5.1 lid2h
- Postadres
- E-mailadres

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?  Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1684,-- 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 **5.1 lid2e**

Functie **5.1 lid2h**

Plaats **5.1 lid2h**

Datum 8 - 3 - 2018

Handtekening **5.1 lid2e**



# Advies aan CCD

B

Datum 08 maart 2018  
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20184846

Instelling: 5.1 lid2h  
Onderzoeker: 5.1 lid2e  
Project: Collection of biological materials for design and use of laboratory assays  
Aanvraagnummer: AVD20184846  
Betreft: Nieuwe aanvraag  
Categorieën: Translatieel of toegepast onderzoek  
Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

## 1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

<b>Proces</b>	Er zijn geen vragen gesteld aan de DEC.  Aan de aanvrager is gevraagd om een zin weg te halen uit de NTS, en om in het aanvraagformulier de einddatum van het project aan te passen als ze willen dat de beoogde looptijd van het project 5 jaar moet zijn.  De antwoorden zijn nog niet ontvangen.
---------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
<b>3.4.4.1 Collection of biological materials</b>				
	Muizen ( <i>Mus musculus</i> )		400	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )		400	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Syrische goudhamsters ( <i>Mesocricetus auratus</i> )		20	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Cavia's ( <i>Cavia porcellus</i> )		20	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Konijnen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )		200	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Honden ( <i>Canis familiaris</i> )		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Katten ( <i>Felis catus</i> )		40	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Minipigs		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Klauwkikkers ( <i>Xenopus laevis</i> en <i>Xenopus tropicalis</i> )		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Andere vissen (andere Pisces)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Over huisvesting in metabole kooien zegt de aanvrager: If urine samples are collected, animals may be housed in a metabolic cage for max 24h without or with limited cage enrichment. Housing in a metabolic cage with a wired bottom (rodent) or perforated rubber bottom (dogs, minipigs) is the preferred in vivo technique to sample spontaneously excreted urine and feces. The alternative would be catheterization or a bladder puncture under anesthesia or after termination.

#### **Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren**

- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Muizen (*Mus musculus*): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Ratten (*Rattus norvegicus*): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Syrische goudhamsters (*Mesocricetus auratus*): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Cavia's (Cavia porcellus): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Konijnen (Oryctolagus cuniculus): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Honden (Canis familiaris): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Katten (Felis catus): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Minipigs: Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Klauwkikkers (Xenopus laevis en Xenopus tropicalis) : Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Collection of biological materials / Andere vissen (andere Pisces): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

<b>Locatie uitvoering experimenten</b>	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
<b>Maatschappij</b>	5.2 lid 1

## 2 DEC advies

<b>DEC-advies</b>	<p>Het DEC advies is volledig en kan als grondslag dienen voor het besluit.</p> <p>Citaat C10: 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. In sommige gevallen zal sprake zijn van tijdelijk verblijf in andere onderkomens ter verzameling van biologisch materiaal welke tijdelijk is, bijvoorbeeld verblijf in een metabolismekooi voor een nacht.</p> <p>Citaat C19 en C20: De dieren zullen afhankelijk de species en van het benodigde biologisch materiaal worden hergebruikt of in het kader van de proef worden gedood. Het verwachte ongerief is de belangrijkste driver voor deze keuze. De DEC is het hiermee eens. De gebruikte dodingsmethode staat vermeld in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Grote dieren als katten, honden en minipigs worden zeer incidenteel gedood. Katten, honden en minipigs worden in de regel hergebruikt, tenzij (cumulatief) ongerief hoger is dan matig en/of organen moeten worden verzameld, dan zullen dieren worden gedood binnen dit project. Echter, in de meeste gevallen worden de dieren hergebruikt. Voor katten wordt ook adoptie overwogen.</p>
-------------------	---

Ethische afweging van de DEC:

Citaat Rechtvaardigt het verzamelen van biologisch materiaal van proefdieren het gebruik en het ongerief dat de dieren wordt aangedaan en wordt aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?

De belangen van de dieren worden geschaad. Er vindt aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, zij het in lichte en incidenteel matige mate. Meegewogen is ook dat een deel van het biologische materiaal gebruikt zal worden voor ex vivo en in vitro studies die het gebruik van proefdieren in de toekomst kunnen beperken (indirect proefdierenbelang). De belangen voor de opdrachtgever en aanvrager worden bevorderd en zijn in belangrijke mate economisch en maatschappelijk van aard. Immers, de directe, en daarmee ook de uiteindelijke, doelstelling van dit project kan niet worden gehaald zonder gebruik te maken van materiaal van proefdieren. In die zin is dit project voorwaardenscheppend. Beargumenteerd kan worden dat ook de samenleving een belang heeft dat in zekere mate wordt bevorderd. Immers, de werkportefeuille van de aanvraag bevat vooral richtlijn gedreven onderzoek dat is gericht op de risicoschatting van de schadelijke werking van stoffen en producten voor mens, dier en milieu. Daartegenover staat dat dierproeven door een deel van de samenleving als moreel problematisch wordt gezien.

Overwegende:

- Het grote belang en de noodzaak van het verzamelen van biologisch materiaal binnen deze instelling van de aanvrager
  - De noodzaak voor het verkrijgen van goed en betrouwbaar biologisch materiaal van proefdieren
  - De zorgvuldigheid van de opzet, de uitvoering en de ervaring van en met het opgezette plan door de aanvrager van het project
  - De ervaring, kennis en kunde van de aanvrager met dit onderzoek
  - De afwezigheid van geschikte vervangingsalternatieven
  - Dat de gevolgde strategie gericht op optimaal gebruik van proefdieren
  - De belasting van de dieren minimaal wordt gehouden
- is de DEC unaniem van oordeel, dat het belang van het verzamelen van biologisch materiaal opweegt tegen de aantasting van de autonomie, welzijn en integriteit van de benodigde proefdieren en daarmee dit gebruik rechtvaardigt.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij

- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

Er zijn vragen gesteld over:

- Aankruising van de categorieën
- een verwarrende introductie



- Inzage in SOPs
- Aantallen dieren wat aan de hoge kant lijkt te zijn
- 9 punts checklist
- NTS

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

Bij deze aanvraag komt de discrepantie binnen de definitie "dierproef" en het gebruik van proefdieren sterk naar voren. Zo is een eenmalige afname van bijvoorbeeld een geringe hoeveelheid bloed een dierproef; maar meerdere ingrepen en bloedafnames bij langer durende dierproeven bij 1 proefdier ook een dierproef.

### 3 Kwaliteit DEC advies

#### Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op zeer heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. De antwoorden zijn volledig verwerkt in de aangepaste aanvraag. U vermeldt bij vraag C10 het gebruik van metabole kooien, maar geeft hierin niet de overweging van de DEC weer. In uw verdere advies geeft u op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden en knelpunten/dilemma's zijn benoemd. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

### 4 Inhoudelijke beoordeling

#### Doelstelling

Doelstelling

Citaat: The direct objective of this project is to obtain biological materials from laboratory animals of different species commonly used within **5.1 lid2h**. This objective is achievable as the species involved is already present as spare or study animal and their blood/tissue directly contributes to scientific research projects while minimizing any interference with their individual health and welfare and, even preventing, the need for use of naïve animals for this purpose.

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	Citaat: To perform mostly regulatory, but also non-regulatory required studies for clients, animals are needed either as animal model for in vivo studies or as biological source for materials used in in vitro studies or assays. The safety and efficacy of the pharmaceutical or (agro-) chemical compound need to be assessed using specifically developed analytical methods. These analytical methods have to be set-up or validated by the bioanalytical laboratories of <b>5.1 lid2h</b> the client or other specific <b>5.1 lid2h</b> laboratory. This implies the use of the biological material of the species that needs to be assessed as study model in future study or to develop alternative in-vitro testing methods. It is required that these experiments are conducted under Standard Operating Procedures that e.g. are based upon validated tests.
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	Het belang is voldoende uitgewerkt en onderbouwd.
<b>Wetenschappelijke kwaliteit</b> Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	De DEC is er van overtuigd, dat de aanvrager over voldoende expertise en infrastructuur beschikt om de doelstelling en de einddoelstelling van dit project te realiseren. Voor alle regelmatig uit te voeren handelingen zijn SOP's aanwezig. Alle procedures zijn onderdeel van door de CCD reeds vergunde projecten.  Het Secretariaat <b>5.2 lid1</b>

3V's

Vervanging	<p><b>3.4.4.1 Collection of biological materials:</b> Citaat: There are no suitable alternatives to replace biological materials needed for optimization or validation of laboratory tests. Second, biological materials are needed to develop alternative tests to replace in-vivo testing. Whenever possible and fit later use, biological materials collected in vivo or post mortem, will be stored and used for ex-vivo use. Moreover, biological materials may be shared and used by several internal and external researchers.</p> <p>In principle the materials will be obtained according the following check list;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Does the request meet the purpose as described in this proposal?</li> <li>2. Does the material need to be fresh or can it also be e.g. frozen?</li> <li>3. Does the requested material need to be derived from non-test substance or pharmaceutically treated, naïve animals?</li> <li>4. Is the requested material available via other ways like existing animal sources (re-use animals, terminal use of animals, euthanasia of stock/surplus animals for other reasons), storage (internal biobank) or external sources?</li> <li>5. Can the requested material be obtained from re-use animals after proper recovery or withdrawal time (this in relation to blood volume and drug exposure)?</li> <li>6. Is the requested material only available by purchase of animals (e.g. certain strains)?</li> <li>7. Does the number of animals needed, the frequency of sampling(s) and procedures involved like sedation/anesthesia or minor surgery, and severity involved qualify for the need of the materials?</li> <li>8. Is it possible to combine the use of the animal(s) during the procedure with any training of personnel?</li> <li>9. Are the procedure or combination of procedures involved compatible with condition, fitness for use and welfare based on the cumulative severity due to previous procedures and life-time experience of the individual animal?</li> </ol>
Verminderen	<p><b>3.4.4.1 Collection of biological materials:</b> Citaat: Reduction of the animal numbers used is possible by combining collection procedures and/or sharing collected samples with other researchers and/or re-using animals used for in vivo collection. E.g. small volumes of blood are possible to collect in same animal over a period of time (blood bank).</p>

Verfijnen	
	<b>3.4.4.1 Collection of biological materials:</b> Citaat: All procedures are according to good practice and will be reviewed and approved by the AWB. They are documented in SOPs or BOPs and performed by qualified, competent and proficient staff. Any sampling procedure will be refined as much as possible to minimize any negative impact on the animal. E.g. micro-sampling techniques may be used or preferred if only very low blood volumes from individual animals are required for further tests.

<b>Wettelijk vereist onderzoek</b> Indien ja, is er sprake van herhaling?	Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek.
--	---

3.4.4.1 Collection of biological materials: Citaat: Not applicable.

<b>Hergebruik</b>	Er is sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	---

3.4.4.1 Collection of biological materials: Citaat: Most frequent collected biological materials involve short and low severity collection procedures that may either be combined or repeated at appropriate intervals while maintaining proper animal condition, welfare and fitness for use of the animal. Collection of blood in volumes accepted according good practice is a good example of a survival procedure which is most frequently used for in vivo collection in non-rodents (except fish/amphibian tadpole) or rats. If blood collection is not compatible with in vivo conditions due to species size (fish, tadpole), volumes needed, procedure conditions (e.g. recovery of procedure/anesthesia and severity level involved) and/or intended use of the animal (euthanasia for other reasons, e.g. age, maximum cumulative severity criteria reached), it may be decided to collect blood in a (combination of) terminal procedure(s) during the euthanasia of the animal (non-recovery). So, large animals like dogs may be used for blood collection for longer periods of time ('biobank'). On the other hand, certain procedures like collection of cerebrospinal fluid considering their recovery/severity and the expected need (incidental), will be done as a terminal procedure (in rabbits and dogs) and thus combined with euthanasia already planned for other reasons. Other procedures like skin biopsies may be preferably done under non-recovery conditions unless in vivo conditions (recovery/severity/further use after small skin biopsies) allow otherwise. Specific conditions for re-use of animals are documented in SOPs, based upon veterinary advice and monitored by the AWB. Cumulative severity involved in combining procedures or re-use will be considered by the technicians before decision on any subsequent or terminal use. This process will be advised and monitored by management, veterinarians and AWB.

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Collection of biological materials	Ja	volgens de richtlijn.

<b>Naam proef</b>		
-------------------	--	--

<b>3.4.4.1 Collection of biological materials</b>	HEP: Worden niet verwacht	
Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	Ongerief: 20,0% Terminaal  10,0% Matig 70,0% Licht	
Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Ongerief: 20,0% Terminaal  10,0% Matig 70,0% Licht	
Syrische goudhamsters ( <i>Mesocricetus auratus</i> )	Ongerief: 80,0% Terminaal  10,0% Matig 10,0% Licht	
Cavia's ( <i>Cavia porcellus</i> )	Ongerief: 80,0% Terminaal  10,0% Matig 10,0% Licht	
Konijnen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	Ongerief: 15,0% Terminaal  5,0% Matig 80,0% Licht	
Honden ( <i>Canis familiaris</i> )	Ongerief: 20,0% Terminaal  5,0% Matig 75,0% Licht	
Katten ( <i>Felis catus</i> )	Ongerief: 3,0% Terminaal  5,0% Matig 92,0% Licht	
Minipigs	Ongerief: 20,0% Terminaal  20,0% Matig 60,0% Licht	

Klauwkikkers (Xenopus laevis en Xenopus tropicalis)	Ongerief: 100,0% Terminaal	
Andere vissen (andere Pisces)	Ongerief: 100,0% Terminaal	

### 5 Samenvatting

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief en de humane eindpunten om tot een oordeel te kunnen komen.

Deze aanvraag betreft het verkrijgen van biologisch materiaal van en bij proefdieren voor het opzetten en uitvoeren van laboratoriumtesten.

De dieren worden in sommige gevallen gehuisvest in kooien afwijkend van de richtlijn. **5.2 lid 1**

Honden en katten worden wanneer mogelijk ter adoptie aangeboden. De CCD volgt hier het advies van het NCad in, waarbij de besluitvorming rond adoptie ligt bij de Instellingsvergunninghouder welke zich hierin laat adviseren door de IvD.

### 6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat **5.2 lid 1**

Het Secretariaat **5.2 lid 1**

#### Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.

- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

### **8 Concept beschikking voor akkoord CCD**



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h



**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**  
AVD **5.1 lid2h** 20184846  
**Bijlagen**  
1

**Datum** 19 maart 2018

**Betreft** Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Geachte** **5.1 lid2e**,

Op 1 februari 2018 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Collection of biological materials for design and use of laboratory assays" met aanvraagnummer AVD **5.1 lid2h** 20184846. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

#### **Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 19 maart 2018 tot en met 28 februari 2023.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

#### **Procedure**

##### *Advies dierexperimentencommissie*

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie (DEC) **5.1 lid2h** gevoegd. Dit advies is ontvangen op 1 februari 2018. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Het advies van de DEC is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.



**Datum:**  
19 maart 2018  
**Aanvraagnummer:**  
AVD ~~5114029~~ 20184846

*Nadere vragen aanvrager*

Op 8 maart 2018 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op het verwijderen van een zin uit de NTS en het aanpassen van de einddatum van het project in het aanvraagformulier. Uw antwoord is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

**Overwegingen**

Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

**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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

**Datum:**

19 maart 2018

**Aanvraagnummer:**AVD **5.1 lid2h** 0184846

Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:

**5.1 lid2h**

ir. J.F.M. Daemen  
Wvd. 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: 5.1 lid2h

Adres: 5.1 lid2h

Postcode en plaats: 5.1 lid2h

Deelnemersnummer: 5.1 lid2h

deze projectvergunning voor het tijdvak 19 maart 2018 tot en met 28 februari 2023, voor het project "Collection of biological materials for design and use of laboratory assays" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20184846, volgens advies van Dierexperimentencommissie 5.1 lid2h

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Afdelingshoofd.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 1 februari 2018
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 1 februari 2018;
  - b Bijlagen dierproeven
    - 3.4.4.1 Collection of biological materials, zoals ontvangen op 1 februari 2018;
  - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 9 maart 2018;
  - d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 1 februari 2018
  - e De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 9 maart 2018.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst
<b>3.4.4.1 Collection of biological materials</b>			
	Muizen (Mus musculus)	400	20,0% Terminaal 10,0% Matig 70,0% Licht
	Ratten (Rattus norvegicus)	400	20,0% Terminaal 10,0% Matig 70,0% Licht
	Syrische goudhamsters (Mesocricetus auratus)	20	80,0% Terminaal 10,0% Matig 10,0% Licht
	Cavia's (Cavia porcellus)	20	80,0% Terminaal 10,0% Matig 10,0% Licht

**Aanvraagnummer:**AVD ~~5.1.1021~~ 20184846

	Konijnen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	200	15,0% Terminaal 5,0% Matig 80,0% Licht
	Honden ( <i>Canis familiaris</i> )	50	20,0% Terminaal 5,0% Matig 75,0% Licht
	Katten ( <i>Felis catus</i> )	40	3,0% Terminaal 5,0% Matig 92,0% Licht
	Minipigs	50	20,0% Terminaal 20,0% Matig 60,0% Licht
	Klauwkikkers ( <i>Xenopus laevis</i> en <i>Xenopus tropicalis</i> )	50	100,0% Terminaal
	Andere vissen (andere Pisces)	50	100,0% Terminaal

*Ter informatie*

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.

**Aanvraagnummer:**  
AVD 5 1 0320 20184846

- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



**Aanvraagnummer:**

AVD **5.1.0d271** 20184846

## 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

**Aanvraagnummer:**

AVD 5.1.1927 20184846

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.

**Levensloofdossier**

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloofdossier bijgehouden worden.



## Format

### Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project
- 1.2 Looptijd van het project
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5)

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- 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
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*

### 3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Laboratoriumtesten zijn noodzakelijk binnen het onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen en (agro-)chemicaliën voor mens, dier en milieu. Een kwalitatief goede test gericht op de diersoort of te onderzoeken stof wordt ontwikkeld, getest en als betrouwbaar geaccepteerd en vervolgens toegepast. De betrouwbare test en latere periodieke kwaliteitscontrole van die test verhogen de betrouwbaarheid van het onderzoek zonder, maar ook met proefdieren. Voor deze testen zijn bloed, urine, ontlasting, cellen, weefsels of organen van gezonde proefdieren van de betreffende soorten noodzakelijk. Afhankelijk van de onderzoekvereisten en type materiaal kan het monster direct worden gebruikt (meestal vers bloed), of tot gebruik opgeslagen onder juiste condities.



3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Het materiaal wordt gebruikt voor nieuwe of bestaande laboratoriumtesten voor bepaling van de eventuele schadelijke effecten van stoffen in dieren of ontwikkeling van cel/weefselweektesten. Alleen met kwalitatief goede laboratoriumtesten kan met zekerheid worden vastgesteld of een product veilig is voor mens, dier en milieu en of geneesmiddelen wel of geen bijwerkingen hebben.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Geschat maximale aantal dieren voor de projectperiode van 5 jaar	Totaal: 1280
Muis	400
Rat	400
Hamster	20
Cavia	20
Konijn	200
Hond	50
Kat	40
Minivarken	50
Klauwpad	50
Vis	50

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Het dier kan ongemak ervaren bij het hanteren, nachtelijk verblijf in urine-opvang kooi of kortdurende pijn bij het bloedprikken. Bij meer dan verwachte lichte, kortdurende en voorbijgaande pijn, wordt anesthesie en/of pijnstilling gebruikt.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Bloedafname geeft mild ongerief. Bloeddonor-honden kunnen uiteindelijk worden geëuthanaseerd indien weefsels/organen moeten worden verzameld. Dit geeft matig ongerief. Nachtelijk verblijf in een urine-opvangkooi geeft matig ongerief. Ernstig ongerief komt niet voor. Verwacht ongerief mild 90%, matig 10%.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Meeste dieren worden hergebruikt. Dieren die langere tijd zijn gebruikt en/of vanwege gezondheid niet meer geschikt zijn voor hergebruik of adoptie, worden geëuthanaseerd en bij hun dood bloed/weefsels afgenomen.

## 4 Drie V's

4.1 **Vervanging**  
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

De in tabel 3.3 vermelde diersoorten worden ook gebruikt in het veiligheidsonderzoek van stoffen. Vanwege dusdanige verschillen tussen de diersoorten is dit project niet met materiaal van één diersoort mogelijk. Er is nog geen alternatief voor het gebruik van dierlijk materiaal voor laboratoriumtesten voor proefdieronderzoek.

4.2 **Vermindering**  
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo

Er worden dieren bespaard door: 1) onderlinge combinatie van of meerdere afnames van materiaal in de tijd in een dier (hergebruik) 2) zoveel mogelijk materiaal te verzamelen voor meerdere doelen bij euthanasie van het dier

gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

3) combinatie met training van personeel (ander project). Goede laboratoriumtesten zullen de diergezondheid en onderzoekskwaliteit verbeteren waardoor minder dieren nodig zijn.

#### 4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Stress bij het dier kan worden verminderd door ervaring (personeel) en gewenning (training dier). Bloedafname is per diersoort beperkt. Na afname van weinig bloed krijgt het dier voldoende tijd om het weer aan te maken. Grotere hoeveelheden bloed worden bij kleine diersoorten verzameld bij meer dieren (weinig dus met snel herstel) of door euthanasie waarbij het dier inslaapt zonder pijn en daarna leegbloedt.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Voor gezondheid en welzijn van de dieren zijn er grenzen gesteld aan de duur en frequentie van gebruik, effecten op het dier en daarbij behorende ongemak/stress. Standaard kiest men een methode die het minste eventuele negatieve effecten bij het individuele dier veroorzaakt. Handelingen worden uitgevoerd volgens 'goede praktijk-procedures' door geschoold, kundig en ervaren personeel. De Instantie van Dierenwelzijn ziet toe op de procedures en uitvoering. Goede procedures garanderen goede gezondheid en welzijn van de proefdieren, en dus een optimaal diermodel/bron van materiaal en daarmee een basis voor kwalitatief goed onderzoek.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

## 5.1 lid2e

**Van:** info@zbo-ccd.nl  
**Verzonden:** donderdag 22 maart 2018 10:01  
**Aan:** 5.1 lid2h  
**Onderwerp:** Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 20184846

15

Geachte 5.1 lid2h,

Op 01-02-2018 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Collection of biological materials for design and use of laboratory assays' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20184846.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. Dit betrof het verwijderen van een zin uit de NTS en het aanpassen van de einddatum van het project in het aanvraagformulier.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op zeer heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. De antwoorden zijn volledig verwerkt in de aangepaste aanvraag. U vermeldt bij vraag C10 het gebruik van metabole kooien, maar geeft hierin niet de overweging van de DEC weer. In uw verdere advies geeft u op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden en knelpunten/dilemma's zijn benoemd. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

T: 0900 2800028  
E: info@zbo-ccd.nl