

Inventaris Wob-verzoek W22-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS20209284	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. 31 januari 2020				x		x		x	
2	projectvoorstel (1)				x				x	
3	bijlage dierproeven (1)				x				x	
4	NTS (1)			x						
5	ontvangstbevestiging, d.d. 3 februari 2020				x		x		x	
6	e-mail van CCD aan DEC met verzoek om advies, d.d. 3 februari 2020				x		x		x	
7	e-mail van CCD aan VGH met kennisgeving verzoek DEC-advies, d.d. 3 februari 2020				x		x		x	
8	e-mail van DEC aan CCD met vraag over procedure niet-toetsbaar, d.d. 13 februari 2020				x		x		x	
9	e-mail van CCD aan DEC over procedure niet-toetsbaar, d.d. 13 februari 2020				x		x		x	
10	e-mail van DEC aan CCD niet-toetsbaar advies, d.d. 17 februari 2020				x		x		x	
11	DEC-advies niet toetsbaar, d.d. 17 februari 2020				x		x		x	
12	e-mail van CCD aan VGH met kennisgeving DEC-advies niet-toetsbaar, d.d. 18 februari 2020				x		x		x	
13	e-mail van CCD aan DEC met verzoek om advies, d.d. 1 april 2020				x		x		x	
14	begeleidende brief van VGH bij nieuwe stukken, d.d. 31 maart 2020				x		x		x	
15	projectvoorstel (2)				x				x	
16	bijlage dierproeven (2)				x				x	
17	NTS (2)			x						
18	DEC-advies na nieuwe stukken				x		x		x	
19	projectvoorstel (3)				x				x	
20	bijlage dierproeven (3)				x				x	
21	NTS (3)			x						
22	e-mail van DEC aan CCD met vraag of stand van zaken, d.d. 21 juli 2020				x		x		x	

23	e-mail van CCD aan VGH over stand van zaken, d.d. 23 juli 2020				x		x		x	
24	e-mail van VGH aan CCD, d.d. 23 juli 2020				x		x		x	
25	conceptadviesnota aan CCD met opmerkingen, d.d. 29 juli 2020				x		x		x	x
26	adviesnota aan CCD, d.d. 31 juli 2020				x		x		x	
27	beschikking, d.d. 14 augustus 2020				x		x		x	
28	e-mail met terugkoppeling aan DEC, d.d. 3 november 2020				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 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 lid2h**
Afdeling **5.1 lid2h**
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 - 4 - 2020
 Einddatum 31 - 3 - 2025
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
- 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 € 1389 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 lid2e

Functie

Plaats

5.1 lid2h

Datum

31

Handtekening

5.1 lid2e



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

Onze instelling verzorgt contractonderzoek om farmaceutische bedrijven en academische instellingen

inzicht te geven in de mogelijkheden van potentiële nieuwe geneesmiddelen. Met behulp van verschillende onderzoeksplatforms kunnen wij werkingsmechanisme, effectiviteit en biodistributie van nieuwe stoffen testen. Recentelijk zien wij een sterke toename in de ontwikkeling van biofarmaceutica. Biofarmaceutica is een verzamelnaam voor farmaca die geheel of gedeeltelijk zijn ontwikkeld uit, of gericht op, biologische bronnen (antilichamen, eiwitten, oligonucleotides, DNA and RNA modifiers, virale vectoren etc.). Biofarmaceutica kunnen uiteenlopende intra- en extracellulaire effecten/targets hebben, zo kunnen ze bijvoorbeeld gentranscriptie direct beïnvloeden, genetische mutaties herstellen, endogene moleculen nabootsen, of pathogene eiwitten neutraliseren. Biofarmaceutica hebben de potentie om ziektes te bestrijden die tot dusver niet, of moeilijk, behandelbaar zijn. Vele recente publicaties tonen de potentie van biofarmaceutica als geneesmiddel. Een belangrijk recent voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van een antisense RNA voor de ziekte van Batten [5.1 lid2h](#). Andere voorbeelden zijn de ontwikkeling van een virale vector tegen de ziekte van Pompe (Puzzo et al., 2017), en een microRNA om vorming van littekenweefsel in de longen van een pulmonale fibrose te verminderen (Montgomery et al., 2014).

De toename in het belang van biofarmaceutica als geneesmiddel is ook af te lezen aan het hoge aantal goedkeuringen van de FDA. In 2018 was bijna 50% van de goedkeuringen een biofarmaceuticum (Morrison, nature (2019) 37:118-123), waarbij een duidelijke procentuele toename zichtbaar is in de categorie "Biological License Applications" sinds 2013. Op basis van deze successen verwachten wij dat de ontwikkeling van biofarmaceutica de komende jaren verder zal toenemen, en daarmee ook de behoefte aan preklinische farmacologische studies.

Op basis van onze uitgebreide ervaring op het gebied van farmacologie (met name in en om het centraal zenuwstelsel; met bijpassende toedieningsroutes), maar ook op het gebied van PK screening, is het logisch dat wij onze sponsors gaan ondersteunen bij dit type studies. De onderliggende principes voor het bestuderen van de biodistributie en de farmacologie van biofarmaceutica zijn niet anders dan die van studies met kleine synthetische moleculen. Daarentegen zijn de primaire uitkomst parameters en toedieningsroutes wel vaak anders.

Tabel 1: Voorbeelden van verschillen tussen farmacologische studies met kleine synthetische moleculen en biofarmaceutica.

	kleine synthetische moleculen	biofarmaceutica
Primaire uitkomst parameter(s)	Extracellulaire concentratie van test stof en biomarkers	Gen / eiwit expressie niveaus intracellulaire; intra orgaan expressie; lokalisatie van test-stof; expressie profielen
Toedieningsroutes	Systemische routes ter voorbereiding van vergelijkbare klinische toedieningsroute	Lokale toediening, omdat distributie vanaf toedieningslocatie vaak beperkt is, kan gebeuren in combinatie en ter vergelijking met een potentiële toekomstige klinische toedieningsroute.

Voor toedieningsroutes van de biofarmaceutica kan men onder andere denken aan intracraniale of intrathecale toediening. Binnen onze instelling hebben we uitgebreide ervaring in microchirurgie bij knaagdieren en de bovengenoemde complexe toedieningsroutes.

In het kort omvat het voorgestelde project de volgende onderdelen:

1. Gebruik van wild-type en/of (transgene-) ziektemodel dieren (ratten, muizen)
2. Het toedienen van test-stof(fen) via verschillende relevante toedieningsroutes
3. Bepaling van de toegediende stof en/of (ziekte-gerelateerde) relevante biomarkers in verzamelde vloeistof en weefsel monsters

Samengevat: biofarmaceutica zijn een nieuwe klasse geneesmiddel met groot therapeutisch potentieel en wij verwachten een toename in het aantal te onderzoeken stoffen. Daarmee verwachten wij dus ook een toename in de behoefte aan preklinisch onderzoek naar de verdeling en werking van deze stoffen. Door complexe administratieroutes (zoals bijvoorbeeld intracraniaal of intrathecaal), efficiënte monsterafname methodes en geavanceerde bioanalyse te combineren kunnen wij een significante bijdrage leveren aan de kennis over deze veelbelovende biofarmaceutica. Deze kennis is noodzakelijk om een goede translatie van de geobserveerde effecten in het diermodel naar de mens mogelijk te maken. Wij zijn van mening dat wij zo kunnen bijdragen aan het verhogen van het aantal succesvolle marktintroducties voor (deze) geneesmiddelen.

Achtergrond: De instelling is onderdeel van een **5.1 lid2h** bedrijf met een breed scala aan expertise van belang voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Het onderzoek vindt vaak plaats in opdracht van internationale (ook niet Europese) farmaceutische bedrijven. De instelling is AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) geaccrediteerd.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

De doelstelling is het onderzoeken van de verdeling en werking van potentiële nieuwe biofarmaceutica. De nadruk zal hierbij liggen op het verkrijgen van relevante kennis om een goede translatie naar de kliniek mogelijk te maken. Dit betekent dat er in voorkomende gevallen ook gebruik moet worden gemaakt van transgene of chemisch geïnduceerde diermodellen voor ziektes. Het is te verwachten dat de gegenereerde informatie zal worden gebruikt voor de verdere ontwikkeling en toekomstige registratie van het te testen biofarmaceuticum.

Een belangrijk voordeel van de biofarmaceutica is dat in tegenstelling tot kleine synthetische moleculen het mogelijk is de sequentie van de test stof aan te passen aan de species waarmee gewerkt wordt, zodat de translationele relevantie van het onderzoek wordt verhoogd. Door de grote stappen die in het verleden zijn gemaakt op moleculair biologisch gebied is het mogelijk op basis van homologie de juiste sequentie aanpassingen te maken die relevant zijn voor de te onderzoeken species en deze in de kliniek aan te passen naar de humane sequentie. Een mogelijk bijkomend voordeel is dat het niet nodig is grote aantallen dieren in te zetten voor de ontwikkeling van een gehumaniseerd transgeen diermodel om de werking van de teststof te valideren.

Er zal gekeken worden naar zowel gewenste als ook ongewenste (off-target) effecten van de test stof op verschillende niveaus zoals bijvoorbeeld: gedragsobservaties, verdeling over de weefsels, biomarker veranderingen (intra- en extracellulair), etc. De verzamelde data wordt gebruikt door onze sponsors om een besluit te nemen of een potentieel nieuw geneesmiddel in de kliniek getest gaat worden of niet. De experimenten zijn haalbaar omdat er in wezen geen nieuwe technieken worden toegepast/geïntroduceerd. Daarnaast beschikken wij over de noodzakelijke expertise in farmacokinetiek, farmacodynamiek, moleculaire biologie, fysiologie, analytische chemie, en microchirurgie om wanneer dit toch noodzakelijk blijkt nieuwe onderzoeksmethoden te ontwikkelen of bestaande te verbeteren. Wel is het voor deze experimenten van belang om nieuwe combinaties van de bestaande kennis en kunde te maken. Tevens kan het aantal dieren per experiment veranderen ten opzichte van experimenten met kleine synthetische moleculen.

3.3 Belang

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

Biofarmaceutica zijn een nieuwe brede klasse geneesmiddelen met een veelbelovend potentieel. Met

name voor de behandeling van aandoeningen waar juist klassieke middelen tekort schieten, zoals neurodegeneratieve stoornissen, genetische aandoeningen en vele vormen van kanker, blijken biofarmaceutica bijzonder effectief te zijn.

Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van goedwerkende klinisch toepasbare biofarmaceutica. Op basis van de verkregen informatie kunnen onze sponsors inzicht krijgen in de biodistributie, farmacodynamische en farmacokinetische effecten van deze klasse van geneesmiddelen in door de EMEA en FDA erkende onderzoeksmodellen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

De experimenten bestaan uit het toedienen van een biofarmaceuticum (en/of bijbehorende controle en/of vehicle) aan een rat of muis, om vervolgens monsters te verzamelen voor analyse. De exacte opzet van een experiment zal afhankelijk zijn van de wetenschappelijke vraag van de klant. De opzet van een experiment wordt aan de hand van de volgende hoofdpunten vastgesteld:

- Welk knaagdiermodel (mogelijk transgeen of ziektemodel) is het meest geschikt, op basis van het therapeutische gebied? Hierbij moet ook rekening worden gehouden met modellen die worden gebruikt in voorafgaand/vervolg onderzoek.
- Wat zijn relevante doelorganen en monsters (type) om te verzamelen?
- Welke toedieningsroutes zijn relevant om te testen?
- Moet bij de gekozen toedieningsroute anesthesie worden toegepast?
- Welke test stof (type) wordt op welke wijze toegediend?
- Bepaling van farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van de stof, op basis van eerder uitgevoerde in vitro testen.
- Op basis van bovenstaande eigenschappen en voorkennis van vergelijkbare stoffen, wat is de meest geschikte dosering?
- Moet een vehicle- of controlegroep gebruikt worden?
- Hoe kunnen wij het experimentele ontwerp zo aanpassen dat de vragen worden beantwoord met inachtneming van de 3V's? Door het toepassen van randomisatie, pilot groepen en een getrapte aanpak (van de verschillende doseringen) is het mogelijk om tijdig actie te ondernemen wanneer de teststof onverhoopt negatieve effecten heeft op het dierenwelzijn. De strategie na observatie van dergelijke effecten zal afhankelijk zijn van de observatie. De interventie zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot een verfijning of een aanpassing in het aantal experimentele groepen (tijdpunten/doseringen).

De uit te voeren onderzoeken zullen gericht zijn op het bepalen van de biologische beschikbaarheid, effecten op en verdeling van deze potentiële nieuwe geneesmiddelen. De data geven inzicht in de effecten en de werking van de test stof of het ziekte proces.

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

Dieren krijgen de test stof toegediend (eenmalig of (sub-)chronisch) via één of meerdere toedieningsroutes en worden gedurende een van te voren vastgestelde periode geobserveerd. Daarnaast kunnen, afhankelijk van de precieze vraagstelling, additionele data en/of monsters verzameld worden, bijvoorbeeld data van gedragsmetingen of bloedmonsters. Waar van toepassing (bij onder andere intracraniale en intrathecale toedieningen en de experimentele noodzaak om bloedmonsters te nemen), zullen dieren onder passende anesthesie en analgesie gecannuleerd worden voor bloedafname. Naast wildtype dieren is het mogelijk dat transgene of chemisch geïnduceerde diersmodellen voor ziektes gebruikt worden.

De dieren worden op specifieke tijdpunten na toediening getermineerd. Organen van de dieren worden uitgenomen en op een bij de vraagstelling passende wijze verwerkt. Dit kan bijvoorbeeld dissectie van de hersenen in verschillende gebieden zijn waarna deze worden ingevroren voor verdere analyses, of het uitnemen van de nieren en voorbereiding voor immunohistochemische bepalingen.

Afhankelijk van de types en het aantal analyses (zoals bepaling van test stoffen, biomarkers,

metabolieten en scoring van gedrag) zal het benodigde aantal dieren voor het individuele experiment worden vastgesteld met inachtneming van het aantal tijdstippen en toedieningen.

Mogelijke technieken die kunnen worden ingezet om de verzamelde monsters te analyseren zijn:

- HPLC MS/MS
- ELISA (en afgeleide technieken)
- qPCR
- Immunohistochemie
- Is situ hybridisatie
- Enzymactiviteitsbepalingen / biochemische activiteiten

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

De samenhang tussen de geplande dierproeven is de combinatie van de nieuwe klasse geneesmiddelen (de biofarmaceutica) en de technieken die wij in verschillende combinaties kunnen toepassen ten behoeve van het preklinisch onderzoek naar werkzaamheid en verdeling van deze stoffen. Dit geldt in het bijzonder voor toepassingen van biofarmaceutica in het centraal zenuwstelsel.

Het is vaak mogelijk de verzamelde data over de test stof(fen), biomarkers, metabolieten, gedrag etc. te verzamelen uit dezelfde dieren, waardoor met een minimaal aantal dieren de uitkomsten goed te vertalen is naar een klinische setting.

Voordat de verdeling en effecten van een stof *in vivo* worden getest zijn vaak *in vitro* experimenten uitgevoerd om te kijken naar receptor binding en eventuele (toxische) bijwerkingen van de teststof. De range van de dosering en de routes van dosering in de experimenten wordt doorgaans bepaald op basis van dergelijke experimenten. Niet alle toedieningsroutes zijn voor toepassing in mensen even geschikt (bijvoorbeeld ICV), om deze reden zullen de distributie en effecten van verschillende toedieningsroutes geëvalueerd moeten worden.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Distributie en effecten van potentiële nieuwe biofarmaceutica
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

5.1 lid2h

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

5.1 lid2h

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Distributie en effecten van potentiële nieuwe biofarmaceutica

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Experimentele aanpak

Het vaststellen van de biodistributie en werking van biofarmaceutica is essentieel voor de ontwikkeling van deze nieuwe klasse medicijnen. De verkregen informatie wordt mede gebruikt om te bepalen of een stof geschikt is om ingezet te worden bij verder klinisch onderzoek. Dergelijk onderzoek met biofarmaceutica brengt een specifieke uitdaging met zich mee. De biofarmaceutica hebben vaak slechts een beperkte biodistributie, waardoor het lastiger is het bedoelde target te bereiken. Daarom moeten ze toegediend worden in de buurt van het weefsel waar het effect gewenst is. Daarnaast kan het effect van een biofarmaceuticum op intracellulair, extracellulair, weefsel, of orgaan niveau plaatsvinden. Dit vereist dat er verschillende soorten monsters moeten worden verzameld om een goed beeld van de distributie en effectiviteit te verkrijgen.

Het biofarmaceuticum wordt toegediend aan het dier via één of meerdere gepaste administratieroute(s). Deze wordt/worden bepaald door het therapeutische gebied en eventuele in vitro testen die voorafgaand aan de in vivo studie zijn uitgevoerd. Naast de test stof wordt eventueel nog een controle stof en/of vehicle toegediend.

Na administratie kunnen enkele niet invasieve gedragsmetingen worden gedaan indien relevant en worden op specifieke tijdstippen weefselmonsters verzameld na terminatie.

Aan de hand van gedragsmetingen en biologische metingen van de monsters met behulp van toepasbare analysemethoden worden de biodistributie en farmacologie van het biofarmaceuticum onderzocht.

Afhankelijk van de benodigde analysemethode worden de monsters geanalyseerd op onze eigen locatie, bij

een van de andere vestigingen van ons bedrijf, bij de sponsor zelf, of bij een door de sponsor aangewezen organisatie.

Primaire uitkomstparameters

De primaire uitkomstparameters van individuele experimenten zullen variëren met het doel van het experiment. Over het algemeen zullen de primaire uitkomstparameters monsters zijn, die worden verzameld om de biodistributie en/of farmacologie van het biofarmaceuticum te bepalen.

De biodistributie kan geanalyseerd worden door de concentratie (kwantitatief) of de aanwezigheid (kwalitatief) van het biofarmaceuticum in de verzamelde monsters te bepalen. Daarnaast zullen de farmacodynamische effecten gemeten worden door het bepalen van relevante intracellulaire en extracellulaire biomarkers.

Naast het meten van concentraties van test stoffen en biomarkers in de verschillende weefsels kan het voorkomen dat er enkele niet invasieve gedragsmetingen worden gedaan (bijvoorbeeld rotatie bepaling of grip strength in 6 hydroxy-dopamine laesie dieren) voor en na het toedienen van het biofarmaceuticum. Deze metingen zouden worden gedaan om het effect van het biofarmaceuticum op dit gedrag te kunnen evalueren. Aan de hand van histologie op de terminale tissue preparaten zijn mogelijke additionele parameters te bepalen die het biofarmaceuticum op weefsels en organen kan hebben.

Door uit één enkel dier meerdere uitkomstparameters te verzamelen over biodistributie, gedrag en de effecten, vermindert het aantal proefdieren dat nodig is in de preklinische fase. Deze strategie biedt tevens het voordeel dat de aan elkaar verbonden data (uit hetzelfde dier) betere informatie levert dan wanneer de data uit verschillende dieren zouden worden verzameld.

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

Toediening van biofarmaceuticum, vehicle, of referentiestof

Na een passende acclimatisatieperiode wordt het biofarmaceuticum (of controle, of vehicle) een of meerdere keren toegediend. De volgende administratieroutes kunnen onder andere worden gebruikt.

- Onverdoofd: intraperitoneaal, subcutaan, intramusculair, oraal, intraveneus en intranasaal.
- Onder anesthesie: intracerebroventriculair, intracerebraal, intrathecaal, toedieningen in specifieke organen (zoals bijvoorbeeld intracardiaal)

Waar van toepassing worden de richtlijnen voor administratie uit "Handboek proefdierkunde" door L.F.M. van Zutphen (2009) gehanteerd of die uit Diehl *et al* (journal of applied toxicology (2001) 21:15-23). Toedieningstechnieken worden uitgevoerd volgens gestandaardiseerde en getrainde werkinstructies. De toegepaste anesthesie (waar relevant) is in principe gas (isofluraan) anesthesie, in overleg met de IvD kan hiervan worden afgeweken.

Klinische en gedragsobservatie

Voor en/of na administratie van het biofarmaceuticum worden de dieren geobserveerd. Hierbij wordt gekeken naar zowel algemene klinische verschijnselen die op verminderd welzijn kunnen duiden als op specifiek gedrag om de effecten van het biofarmaceuticum te evalueren (bijvoorbeeld toe of afname van grip strength in Parkinson modellen). De frequentie van observatie en welk gedrag wordt geobserveerd is afhankelijk van het doel van het experiment.

Bloedmonster verzameling

Indien nodig kunnen in de periode na toediening nog bloedmonsters worden verzameld om farmacokinetische en farmacodynamische parameters te bestuderen. Meestal zullen deze monsters worden verzameld via de staartvene, of wanneer dat niet mogelijk is via de temporale vene bij de muis. In specifieke gevallen kan het meerwaarde hebben om als de dieren onder anesthesie zijn (vanwege de toediening), en er meerdere bloed monsters moeten worden verzameld, en geen andere weefsels op hetzelfde tijdstip hoeven worden verzameld, een jugularis katheter te plaatsen voor bloedverzameling.

Verzameling cerebrospinale vloeistof

Indien nodig kunnen in de periode na toediening ook nog cerebrospinale vloeistof (CSF) monsters worden

verzameld om farmacokinetische en farmacodynamische parameters te bestuderen. In specifieke gevallen kan het meerwaarde hebben om als de dieren onder anesthesie zijn (vanwege de toediening), en er meerdere CSF monsters moeten worden verzameld, en geen andere weefsels op hetzelfde tijdstip hoeven worden verzameld, een katheter te plaatsen in de cisterna magna voor CSF collectie.

Terminatie

Aan het eind van het experiment zullen de dieren worden getermineerd op een wijze in overeenstemming met bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Afhankelijk van de vraag worden na terminatie monsters verzameld van de verschillende weefsels en organen.

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

Het aantal dieren dat nodig is voor een experiment is afhankelijk van de vraagstelling en de uiteindelijk te bepalen uitkomst parameter(s). De groepsaantallen worden per studie vastgesteld, afhankelijk van de verwachte effectgrootte en variatie in de data. Het streven is om betrouwbare resultaten te vinden met gebruik van het minst mogelijke aantal dieren per groep. Het aantal groepen in een experiment kan worden geminimaliseerd door het studie ontwerp goed op te zetten:

- Tijdstippen goed kiezen, zodat er zo min mogelijk monsters hoeven worden verzameld, maar wel alle relevante tijdstippen meegenomen worden
- Goede randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties voor de groepen, waardoor bij eventuele negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig ingegrepen kan worden en eventueel de experimentele opzet herzien.

Voor het inschatten van de groeps grootte worden bepaalde richtlijnen gehanteerd om het aantal benodigde dieren in te schatten, gebaseerd op onze ervaring met DMPK screening in knaagdieren. Voor studies naar de biodistributie van een biofarmaceuticum zijn minimaal 3-4 dieren per groep nodig. Wanneer er ook gekeken wordt naar (secundaire) biomarkers zal de groeps grootte meestal variëren tussen de 6 en 10 dieren. Wanneer er veel plasma of CSF moet worden verzameld van muizen kan de groeps grootte oplopen tot 24 dieren. Dit vanwege de kleinere totaal volumes die beschikbaar zijn in de dieren, maar mogelijk wel nodig zijn voor de verschillende analyse(s).

B. De dieren

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

Diersoorten

Voor de experimenten zullen muizen of ratten gebruikt worden. Afhankelijk van de vraagstelling worden wildtype dieren of dieren van (transgene) diermodellen van een ziekte gebruikt. Bij het gebruik van (transgene) diermodellen van een ziekte mag het cumulatieve (intrinsieke + experiment gerelateerd) ongerief niet hoger zijn dan het ongerief gespecificeerd in sectie K van deze bijlage. Voorbeelden van relevante diermodellen zijn: dieren met 6-OHDA laesies (als model voor de ziekte van Parkinson), P301L Tau muis (als model voor de ziekte van Alzheimer), Q175 muis (als model voor de ziekte van Huntington en SOD-1 (G93A) muis als model voor ALS.

Geslacht en levensstadium

Op basis van voorafgaand of opvolgende proefdier studies uitgevoerd door de sponsor, zal worden gekozen voor een geslacht en leeftijd die het meest passend is bij de vraagstelling van de studie. Het merendeel van de gebruikte dieren zal daarom waarschijnlijk volwassen mannelijke dieren zijn. Wij geven onze sponsors echter de overweging mee om waar mogelijk te kiezen voor een ontwerp met gebruik van beide geslachten. Eventueel, kan het juist ook gebeuren dat er verouderde dieren worden ingezet om veroudering gerelateerde ziektes te bestuderen, of juist pasgeboren dieren wanneer het gaat om een genetische afwijking die vanaf de eerste levensdagen moet worden bestreden met een passende therapie.

Herkomst

Dieren zullen worden verkregen van erkende instellingen voor het fokken van proefdieren.

Geschatte aantallen

Het aantal dieren dat gebruikt wordt per studie is afhankelijk van de soort monsters die verzameld worden en het doel van de studie. Wanneer terminale monsters worden verzameld op verschillende tijdstippen zijn meer dieren nodig dan bij studies waar ook het mogelijk is monsters in serie uit de nog levende dieren te

verzamelen.

Geschatte aantallen voor terminale sample verzameling

- 10-12 studies op jaarbasis
- 3-5 experimentele groepen
- 6-8 tijdspunten
- 3-24 dieren per tijdspunten

De geschatte benodigde hoeveelheid proefdieren op jaarbasis voor deze studies zal, gebaseerd op de gemiddelden van de bovenstaande waardes (gemiddelde uitgaande van de mogelijkheid om voldoende monster volume te verzamelen per dier) $11 \times 4 \times 7 \times 8 = 2464$ zijn. Ervan uitgaande dat het mogelijk is op basis van goed studieontwerp het aantal dieren te beperken, willen wij voor de looptijd van 5 jaar daarom een totaal van 12.000 dieren aanvragen voor deze vergunning. Aangezien de meeste (genetische) diermodellen zijn opgezet in muizen, is de verwachting dat de verdeling 9000 muizen en 3000 ratten zal zijn.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging

Het is niet mogelijk om de hier beschreven dierproeven te vervangen met proefdiervrije methoden. Voordat het biofarmaceuticum bij ons getest zal worden, is deze al gescreend in in vitro testen voor target engagement, werkzaamheid en cyto-toxiciteit. Alleen biofarmaceutica die in in vitro testen veelbelovend zijn worden doorgezet naar proefdierexperimenten. Het onderzoeken van een biofarmaceuticum in een dier stelt ons in staat informatie te verschaffen over de werking van het biofarmaceuticum in een intact organisme, het effect van het biofarmaceuticum op gedrag van de dieren, de biodistributie van het biofarmaceuticum, gewenste effecten en eventuele off-target effecten en toxiciteit. Deze informatie kan niet verzameld worden met proefdiervrije methoden.

Vermindering

Tijdens het opstellen van het experimentele ontwerp zal wordt gestreefd naar het verzamelen van voldoende informatie over de werking en distributie van het biofarmaceuticum met zo min mogelijk dieren. Om dit te bereiken zullen we:

- onze kennis van DMPK-screening studies in knaagdieren gebruiken om de juiste minimale groepsgrootte te bepalen. Indien nodig gebruiken we de effectgrootte, variatie en/of andere relevante informatie over het biofarmaceuticum en de te bepalen primaire parameters om de groepsaantallen te bepalen op basis van een poweranalyse.
- door de dieren goed over de experimentele groepen te verdelen en tijdspunten zo te kiezen dat eventuele uitval opgevangen kan worden, zonder dat we monsters missen voor bepaalde tijdspunten.
- door in het experimenteel ontwerp randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties toe te passen voor de groepen, is het mogelijk negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig te signaleren en in te grijpen en/of de experimentele opzet herzien.

Waar mogelijk worden voor terminatie meerdere bloedmonsters uit een enkel dier gehaald, dit zou in enkele

gevallen voor een verdere vermindering van het aantal benodigde dieren kunnen zorgen. In alle gevallen zal bij het verzamelen van de monsters worden gezorgd dat er zoveel mogelijk relevant materiaal wordt verzameld, zodat experimenten met additionele dieren kunnen worden voorkomen.

Verfijning

- Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de sponsor gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen. Dat geldt zowel voor informatie betreffende de mogelijke targets en eventueel eerder geobserveerde bijwerkingen, als de kwaliteitscontrole van de test stof. Verder wordt gevraagd om informatie aangaande eerdere doseringsroutes en doses.
- Het risico op technische uitdagingen wordt geminimaliseerd door de experimentele handelingen uit te laten voeren door goed getrainde medewerkers en met het best beschikbare materiaal. Waar mogelijk proberen we in overleg met de sponsor of het mogelijk is te kiezen voor een alternatieve (seriële) bemonsteringstechniek (microdialyse / jugularis of CSF canulatie).
- Welzijnsbewaking: in alle gevallen zullen dieren voor een in het experimentele protocol vastgelegde periode(s) worden geobserveerd, om mogelijke signalen van ongerief op te kunnen vangen. Wanneer er sprake is van ongerief kan op basis van door de IvD vastgestelde beslismomen worden besloten tot eventueel ingrijpen. Voor dier modellen worden specifieke beslismomen opgesteld die rekening houden met mogelijke symptomen die bij het model kunnen voorkomen.
- Extra zorg: een van de mogelijke manieren tot ingrijpen is het uitvoeren van een interne door de IvD goedgekeurde procedure, waarbij de dieren extra ondersteuning kunnen krijgen in de vorm van warmte, voeding en/of vocht.

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

Pijn, lijden en angst wordt bij de dieren geminimaliseerd door:

- 1) Passende huisvesting met kooiverrijking. Wanneer groepshuisvesting niet mogelijk is door de aanwezigheid van externe delen van canules die kunnen worden aangevreten, maken we gebruik van sociale individuele huisvesting kooien. Deze kooien hebben een geperforeerde perspex scheidingswand die alle interactie behalve fysieke mogelijk maakt voor de dieren. Oppervlakte per dier voldoet aan de Europese richtlijn.
- 2) Gebruik van anesthesie en analgesie waar van toepassing voor het specifieke experiment.
- 3) Monitoring van gewicht van het dier en andere algemene uiterlijke kenmerken duidend op ongerief in de periode tussen toediening en monster verzameling (pijn, lijden of angst).

Milieueffecten: n.v.t.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Aangezien het gaat om nieuwe potentiële geneesmiddelen is de kans op herhaling zeer klein, navraag bij de klant over eerdere in vivo experimenten met test stof moet de kans verder uitsluiten. Wanneer gebruik wordt gemaakt van een referentiegroep kan het voorkomen dat gebruik gemaakt wordt van een stof die al eerder getest is in proefdieren, en waar de werking al van bekend is. Herhaling is in dat geval noodzakelijk om het effect van het biofarmaceuticum te kunnen vergelijken met een stof met een bekend effect. Waar mogelijk zal het aantal dieren in de referentiegroep minder zijn dan in de experimentele groepen.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de

dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Het grootste deel van de experimenten zal bestaan uit administratie van een biofarmaceuticum gevolgd door observatie, monster afname en terminatie. Voor de meeste administraties wordt geen pijn verwacht tijdens of na het toedienen.

Dit is met uitzondering van de intracraniale toedieningen waarvoor de huid over de schedel moet worden geopend, het periost moet worden verwijderd en een klein gaatje in de schedel moet worden geboord. Voor deze toedieningsroute wordt passende pre-operatieve toediening van een langwerkend systemisch analgeticum gecombineerd met topicale analgesie. Wanneer na toediening, ongerief wordt waargenomen dat kan worden gerelateerd aan een pijnsensatie kan ook tijdens het experiment additionele algehele analgesie worden toegediend.

Dierenwelzijn wordt beoordeeld met gevestigde procedures die helpen dierenwelzijn nauwkeurig in te schatten en humane eindpunten op tijd te identificeren. Waar nodig zal extra zorg worden toegepast volgens IvD goedgekeurde procedures, om het herstel en welzijn van de dieren na een ingreep of tijdens het experiment te bevorderen.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Welzijnsaantasting kan worden veroorzaakt door het feit dat de stof voor het eerst in intacte organismen wordt getest en dat niet eerder geobserveerde effecten (bijwerkingen) optreden.

Daarnaast kan het zijn dat er negatieve effecten optreden van toediening, bemonstering, operatieve ingreep of fixatie.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De stoffen die worden getest bevinden zich vaak nog in een vroeg stadium van de geneesmiddelen ontwikkeling en zijn daarom vaak nog niet eerder (uitgebreid) getest. Hierdoor kan het zijn dat er onverwachte negatieve bijwerkingen optreden.

Negatieve effecten door toediening etc. is mogelijk door bijvoorbeeld lastig aan te prikken plek.

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

Negatieve effecten veroorzaakt door de test stof worden op vier manieren geminimaliseerd:

- 1) Voorafgaand aan het opzetten van het experimentele ontwerp wordt informatie van de sponsor gevraagd om zoveel mogelijk over de test stof te weten te komen. Dit is inclusief informatie die kan wijzen op het ontstaan van potentieel ongerief bij de dieren.
- 2) Tijdens de experimenten worden de dieren geobserveerd voor tekenen van ongerief en onbedoelde bijwerkingen. Hierbij wordt het dierenwelzijn ingeschat met behulp van een door de IvD opgestelde beslisboom. Wanneer noodzakelijk zal extra zorg en/of additionele analgesie (op basis van door de IvD vastgestelde procedures) worden toegepast.
- 3) In het geval dat er effecten optreden die niet zijn voorzien en/of zijn beschreven in de beslisboom wordt in overleg met de IvD gekeken naar mogelijkheden om het ongerief te verminderen, of indien nodig de dieren te termineren.
- 4) Door een goed experimenteel ontwerp kan ervoor worden gezorgd dat niet alle dieren gelijktijdig worden ingezet bij aanvang van de studie (randomisatie, pilot experimenten, versprongen toediening).

Negatieve effecten door toediening etc. zijn het beste te minimaliseren door voldoende training van de betrokken medewerkers.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Bij de beschreven type studies is de kans op het bereiken van een humaan eindpunt relatief klein. Er is bij een aantal type toedieningen wel een risico op het beschadigen van vitale organen (hersenen / ruggengraat / perforatie van de slokdarm). Wanneer dit wordt geconstateerd op basis van symptomen zal een humaan eindpunt worden toegepast.

Wanneer een dier tijdens het experiment pijn en/of ongerief vertoont dat niet past binnen de hieronder aangegeven ongerief classificatie, en er geen verbetering wordt verwacht of kan worden bewerkstelligd, wordt het betreffende dier uit humane overwegingen getermineerd. De beslissing voor terminatie als gevolg van het bereiken een humaan eindpunt wordt genomen op basis van door de IvD goedgekeurde procedures. Deze procedures zijn specifiek geschreven op de toegepaste diermodellen.

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

Het verwachte percentage van dieren dat deze criteria haalt is minder dan 5%

K. Classificatie van ongerief

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

Afhankelijk van de onderzoeksopzet zal het ongerief licht of matig zijn:

Het ongerief zal licht zijn, wanneer gebruik wordt gemaakt van gezonde dieren in combinatie met toedieningstechnieken waarbij geen anesthesie hoeft te worden toegepast.

Wanneer voor de toediening anesthesie nodig is (voor bijvoorbeeld intracraniale en intrathecale toedieningen), zal vanwege het bijkomen uit de anesthesie het ongerief worden ingeschat op matig.

Daarnaast kan het zijn dat er een (genetisch) diermodel wordt ingezet voor de experimenten. Wanneer er in een dergelijk model sprake is van matig intrinsiek ongerief, zal het cumulatieve ongerief voor de experimenten ook matig zijn. Het is niet te verwachten dat de effecten van de test stoffen zelf effect hebben op de cumulatieve ongerief score. Mocht dit wel het geval zijn, zal een humaan eindpunt moeten worden toegepast indien het ongerief van de dieren in de studie matig overstijgend is.

Het percentage dieren dat matig ongerief zal ondervinden zal 70% zijn, omdat we verwachten vooral te zullen werken met diermodellen met intrinsiek ongerief en/of studies uitvoeren waarbij de teststof

intrathecaal of intracraniaal moet worden toegediend.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Voor de bepaling van de primaire uitkomst parameters is het noodzakelijk om vitale organen en weefsels uit de dieren te verzamelen. Dit is niet verenigbaar met het in leven houden van de dieren na afloop van de proef.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Biofarmaceutica, farmacokinetiek, farmacodynamiek, biobased geneesmiddelen, farmacologie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <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)	Biofarmaceutica is een verzamelnaam voor pharmaca die geheel of gedeeltelijk zijn ontwikkeld uit, of zijn gericht op biologische bronnen (bijvoorbeeld antilichamen, eiwitten, oligonucleotides, DNA and RNA modifiers, virale vectoren etc.). Ze kunnen bijvoorbeeld gentranscriptie beïnvloeden, genetische mutaties herstellen, lichaamseigen stoffen nabootsen, of ziekmakende eiwitten neutraliseren. In de afgelopen jaren is het belang van biofarmaceutica gegroeid, omdat ze een doeltreffende oplossing kunnen bieden voor ziekten die tot nu toe nog niet met traditionele (chemisch ontwikkelde) geneesmiddelen zijn te bestrijden. Er zijn in de afgelopen jaren meer en meer van dit soort middelen ontwikkeld en toegelaten door regulatoire instanties. Recente voorbeelden zijn te vinden voor de ziekte van Batten, de ziekte van Pompe en pulmonale fibrose.
---	---

Producenten van geneesmiddelen moeten aantonen dat nieuwe stoffen effectief zijn en in de goede concentratie beschikbaar zijn in het doelorgaan. Wanneer stoffen niet aan deze voorwaarden voldoen worden ze niet toegelaten op de markt. Het aantonen van werkzaamheid wordt in eerste instantie uitgevoerd in cellen of donororganen. Om effecten vast te kunnen stellen in de complete fysiologie van het lichaam, heeft de wetgever verplicht gesteld dat stoffen ook in proefdieren worden getest. De experimenten die onder deze vergunning worden uitgevoerd zijn gericht op het meten van de concentratie van een potentieel nieuw geneesmiddel in een compleet organisme. Daarnaast is het mogelijk het effect van het middel op relevante signaalstoffen van het lichaam (bio-markers) te bestuderen. De gebruikte techniek is gericht op het verzamelen van monsters uit intacte organen of weefsels in complete proefdieren.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Het project draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor mensen tegen verschillende ziektes of symptomen, het levert direct een bijdrage aan de eerste screening van de biofarmaceutica. Op basis van de verzamelde gegevens in deze studies kan worden bepaald of de stof op de juiste plaats in het lichaam of de cel aankomt (biodistributie). Daarnaast kunnen de experimenten informatie leveren over de werkzaamheid van de stof en eventuele bijwerkingen kunnen vroegtijdig worden gesignaleerd. Beide gegevens zijn van belang bij het aanvragen van toelating van de stoffen als geneesmiddel op de markt.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor dit project is voor de periode van 5 jaar voorzien dat er 9000 muizen en 3000 ratten nodig zijn.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Ondanks dat er voorafgaand aan de experimenten in dieren uitgebreid in gekweekte cellen of donororganen is getest, kan het zijn dat er tijdens de experimenten nog niet eerder waargenomen bijwerkingen optreden. Deze kunnen negatieve gevolgen hebben voor de dieren. Daarnaast moeten voor een deel van de voorgestelde experimenten de dieren onder verdoving de test stof krijgen toegediend. Het bijkomen uit anesthesie wordt door mens en dier als onaangenaam ervaren. Een laatste negatief gevolg voor de dieren kan zijn dat er gewerkt wordt met een model voor de ziekte waartegen de test stof wordt ontwikkeld. Dergelijke modellen hebben, net als de ziekte dat op mensen heeft, soms een negatief gevolg voor het welzijn.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Het ongerief zal licht of matig zijn. Wanneer er alleen sprake is van een toediening van de test stof zal het ongerief licht zijn (dit zal in ongeveer 30% van de experimenten het geval zijn). Wanneer er een diermodel wordt gebruikt, kan het zijn dat de gevolgen voor het welzijn maken dat de proef als matig ongerief moet worden ingeschat. Datzelfde geldt voor de gevallen waarin de toediening vereist dat de dieren onder anesthesie moeten worden gebracht.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Na afloop van de experimenten wordt weefsel van verschillende essentiële organen verzameld, om daarin te kunnen bepalen of de stof in de juiste concentratie aanwezig is en/of werkzaam is geweest. Het is daarom noodzakelijk de dieren te doden na afloop van de experimenten.

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.

Aan de marktintroductie van een nieuw geneesmiddel gaat een lang traject vooraf. De middel wordt eerst getest zonder proefdieren. In vitro experimenten en computermodellen zijn goede alternatieven, maar ze vervangen dierproeven niet volledig, omdat het testen van geneesmiddelen op gekweekte cellen en donororganen niet garandeert dat een stof ook goed werkt in complexe organismen. Het testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is daarom wettelijke vereist.

Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof nooit bij het doelorgaan aankomt (door biologische barrières of door omzetting in de lever, of door snelle uitscheiding door de nieren). Deze effecten worden mede beïnvloed door de methode van toediening. Het kan ook gebeuren dat een stof bijwerkingen vertoont, die de oorspronkelijk bedoelde uitwerking van de stof negatief beïnvloeden. Deze effecten zijn alleen in intacte levende dieren te bestuderen, waardoor volledige vervanging niet mogelijk is. Stoffen worden niet eerder in dieren getest, dan na grondig vooronderzoek over de geschikte doseringen.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

In eerste instantie wordt voor dit type experimenten overwogen om gebruik te maken van seriële bemonstering technieken, waarbij uit een dier zoveel mogelijk informatie kan worden verzameld. Voor biofarmaceutica geldt echter dat de plaats van werking of werkzaamheid niet te bestuderen is met klassieke technieken. Het is daarom noodzakelijke om organen (of delen van organen te verzamelen waarop passende technieken kunnen worden toegepast om lokalisatie en werkzaamheid te bestuderen.

Desondanks is het mogelijk om voor dit type experimenten maatregelen te nemen die het aantal benodigde dieren minimaliseert. Voorbeelden hiervan zijn het randomiseren, uitvoeren van pilot-experimenten en een getrapte planning voor toedieningen. Naast de overweging of seriële bemonstering mogelijk is zijn dat de beste methoden om het aantal benodigde dieren voor dit project te verminderen.

Door gelijktijdig monsters van verschillende doelgebieden (organen) te nemen, kan er met minder dieren per onderzoek worden volstaan. Verder verminderen van het aantal experimenten kan bij dit soort studies door de juiste keuze van de dosering(en) die gebaseerd zijn op voorafgaande testen in gekweekte cellen of donororganen. Gebruik van zo min mogelijk experimentele groepen maakt een groot verschil in het aantal benodigde dieren.

Een laatste vorm van vermindering bestaat uit het analyseren van meerdere stoffen uit hetzelfde monster. Er kan zowel worden gemeten hoeveel van het potentiële geneesmiddel in het orgaan is gekomen als hoe de stof de concentratie van een specifieke bio-marker beïnvloed heeft in dat gebied.

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.

De instanties die bepalen of geneesmiddelen mogen worden toegelaten tot de markt, hebben bepaald dat geneesmiddelen eerst getest moeten zijn in levende knaagdieren en tenminste één niet-knaagdiersoort. De testen in knaagdieren worden door ons uitgevoerd in ratten en muizen omdat het de kleinste gewervelde dieren zijn met een volledige en een vergelijkbare fysiologie aan die van de mens, waarin dit type experimenten kan worden uitgevoerd.

Door de vergelijkbare fysiologie zijn belangrijke lichamelijke processen die een rol spelen bij de verdeling, afbraak en de werking van de potentiële geneesmiddelen, overeenkomstig met die in de mens. Mede door de eerder

genoemde eis in het geneesmiddelenonderzoek wordt er veel gebruik gemaakt van knaagdieren en zijn er dus vaak relevante proefdiermodellen beschikbaar waarin het potentiële geneesmiddel kan worden onderzocht.

Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de sponsor gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen. Deze informatie kan worden gebruikt om het experimentele ontwerp zo goed mogelijk op de vraagstelling af te stemmen.

Na het verzamelen van de monsters worden deze zorgvuldig gemeten met zeer geavanceerde technieken, zodat er geen herhaling nodig is vanwege problemen met de metingen. Door het gebruik van goed voorbereide en vooraf gecontroleerde protocollen wordt het aantal experimenten beperkt

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

Medewerkers zijn goed getraind in de herkenning van signalen van het dier die ongemak vertonen. Door toepassen van pijnbestrijding en goede verzorging (pampercare) op basis van geoptimaliseerde standaardprotocollen worden negatieve gevolgen voor het welzijn zo goed mogelijk bestreden. Bijkomen na eventuele anesthesie gebeurt onder condities die herstel bevorderen, en waarbij het welzijn van het individuele dier regelmatig wordt gecontroleerd en beoordeeld.

Goede training van medewerkers en onderhoud van apparatuur zorgen ervoor dat experimenten snel en vakkundig worden uitgevoerd. Dit minimaliseert de noodzaak tot herhaling van experimenten. De geplande experimenten worden door onze instelling al vele jaren uitgevoerd in samenwerking met academische en commerciële partners die leidend zijn in het onderzoeksveld, zodat er altijd wordt gewerkt naar de meest recente stand van de techniek.

Overleg met de ontwikkelaar van het potentiële geneesmiddel, voorafgaand aan de experimenten zorgt ervoor dat de kennis over het te testen geneesmiddel zo uitgebreid mogelijk is en de kans op onverwachte bijwerkingen minimaal is.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVC **5.1 lid2h** 20209284
Bijlagen
2

Datum 3 februari 2020

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte **5.1 lid2e**

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 31 januari 2020. Het gaat om uw project "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AV**5.1 lid2h** 20209284. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

3 februari 2020

Aanvraagnummer:

AVD **5.1 Rd2f** 0209284



Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 5.1 lid2h

Naam instelling of organisatie: 5.1 lid2h

Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: 5.1 lid2e

Straat en huisnummer: 5.1 lid2h

Postcode en plaats: 5.1 lid2h

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: 5.1 lid2e

Functie: 5.1 lid2e

Afdeling: 5.1 lid2h

Telefoonnummer: 5.1 lid2h

E-mailadres: 5.1 lid2h

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag

Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 april 2020
Geplande einddatum: 31 maart 2025
Titel project: Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
Titel niet-technische samenvatting: Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
Naam DEC: **5.1 lid2h**
Postadres DEC:
E-mailadres DEC:

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.389,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting

Ondertekening

Naam: **5.1 lid2e**
Functie: **5.1 lid2e**
Plaats: **5.1 lid2h**
Datum: 31 januari 2020



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h
5.1 lid2e
5.1 lid2h



Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD 5.1 lid2h 20209284

Bijlagen

2

Datum 3 februari 2020
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 3 februari 2020
Vervaldatum: 4 maart 2020
Factuurnummer: 209284

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD 5.1 lid2h 0209284	€ 1.389,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 3 februari 2020 08:41
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 0209284
Bijlagen: Aanvraag_projectvergunning_Dierproeven_1.1_Biofarmaceutica.pdf;
biofarmaceutica_projectvoorstel_1.2_post_lvd.pdf; biofarmaceutica_format_nts_1.3_post_lvd.pdf;
biofarmaceutica_beschrijving_dierproeven_1.3_post_lvd.pdf

Geachte leden van 5.1 lid2h

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica" en aanvraagnummer: AVD 5.1 lid2h 0209284.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 03-02-2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 03-02-2020 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

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

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

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

5.1 lid2e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 3 februari 2020 08:41
Aan: 5.1 lid2e
CC: 5.1 lid2e
Onderwerp: Verzoek om advies AVD 5.1 lid2h 20209284 verstuurd aan DEC

7

Geachte meneer, mevrouw,

Op 31-01-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 0209284.

Uw aanvraag is naar 5.1 lid2h gestuurd. Zij zal hierover advies aan de CCD uitbrengen. Als de DEC vragen heeft, zal zij contact met u opnemen.

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

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

5.1 lid2e

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: donderdag 13 februari 2020 10:09
Aan: 5.1 lid2h
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 20209284

9

Categorieën: DEC adviezen

Beste 5.1 lid2e

Bedankt voor de mail. Goed dat je dit even checkt. Je kan de niet toetsbaar-brief, met de onderbouwing van de punten die wat jullie betreft onvoldoende zijn, naar de info-zbo mailbox sturen. Wij sturen jullie advies en punten door aan de aanvrager (met de DEC in cc) en beheren daarmee ook het verdere proces. Je hoeft in deze de aanvrager dus niet zelf direct te informeren.

Kan je hiermee uit de voeten?

Groeten 5.1 lid2h

Van: 5.1 lid2h
Verzonden: donderdag 13 februari 2020 09:21
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 20209284

8

Beste mensen,

Graag krijg ik advies over een procedure. Wij hebben projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 20209284 besproken in onze vergadering van maandag 10 februari, en achten het dossier zoals het er nu ligt niet beoordeelbaar. Wel zouden wij graag feedback geven (op welke punten we het niet beoordeelbaar achten) en de aanvrager de mogelijkheid bieden de aanvraag te herschrijven. Momenteel schrijven wij daarvoor een antwoordbrief, die wij naar de aanvrager kunnen sturen met de een kopie naar de CCD. Is dat de juiste procedure? Hoewel ik een ervaren DEC-secretaris ben, is de procedure bij een onbeoordeelbaar (maar verbeterbaar) dossier nog onbekend bij mij. Ter verduidelijking: het is niet zo dat het met een aantal extra vragen op te lossen is. Dus wij denken aan aanhouden en kans tot herschrijven bieden. Graag uw advies.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

From: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>
Sent: Monday, February 3, 2020 08:41
To: 5.1 lid2e
Subject: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 20209284

6

Geachte leden van 5.1 lid2h

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica" en aanvraagnummer: AVD 5.1 lid2h 20209284.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte

voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 03-02-2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 03-02-2020 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

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

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: 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.

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.

5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2h
Verzonden: maandag 17 februari 2020 21:30
Aan: 'Info-zbo'
Onderwerp: advies inzake vergunningaanvraag AV 5.1 lid2e 20209284
Bijlagen: Advies niet-toetsbaar bij AVD 5.1 lid2e 20209284 def.docx

10

Categorieën: DEC adviezen

Geachte commissie,

U hebt 5.1 lid2h verzocht om een advies inzake vergunningaanvraag AVD 5.1 lid2e 20209284. Dit betreft het project *Preklinische evaluatie van biofarmaceutica*.

De DEC acht de vergunningaanvraag niet toetsbaar, en stelt voor om de aanvrager de mogelijkheid te bieden de vergunningaanvraag grondig te herschrijven en opnieuw in te dienen.

In bijgaande brief vindt u de verwoording van ons standpunt met daarbij onze argumenten.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

Aan de Centrale Commissie Dierproeven

Info@zbo-ccd.nl

11

Rotterdam, 17 februari 2020

Geachte commissie,

U hebt **5.1 lid2h** verzocht om een advies inzake vergunningaanvraag AVD **5.1 lid2h** 20209284. Dit betreft het project *Preklinische evaluatie van biofarmaceutica*.

De DEC acht de vergunningaanvraag niet toetsbaar, en stelt voor om de aanvrager de mogelijkheid te bieden de vergunningaanvraag grondig te herschrijven en opnieuw in te dienen.

Graag wil de DEC ter onderbouwing van dit oordeel de volgende argumenten meegeven.

- De teksten van alle documenten zijn onvoldoende helder geformuleerd en veelal niet conform de toelichting bij de formulieren.
- De NTS is niet begrijpelijk voor leken en onvoldoende in overeenstemming met de andere documenten.
- Onduidelijk is op welke ziekten en diermodellen de aanvrager zich richt. De kaders van het project ontbreken, waardoor het project van een onbeperkte breedte lijkt te zijn. Ook ontbreken er strategieën voor stappen binnen het project.
- De opzet van de dierproeven is onduidelijk, en daarmee de onderbouwing van de aantallen dieren per diersoort en de interventies.
- Onduidelijk is welke procedures bij individuele dieren gecombineerd gaan worden, en daarmee hoe het cumulatieve ongeriefniveau bepaald is. Denk aan inductie van ziekten, toediening van (bio)farmaca of controlestoffen, gedragstesten, chirurgische interventies, afname van biologische materialen, solitaire huisvesting, et cetera, eventueel in combinatie met intrinsiek ongerief door genetische achtergrond.
- Onduidelijk is op grond van welke wetgeving dit onderzoek wettelijk vereist is.
- Referenties zijn zeer beperkt en door gebrek aan voldoende informatie niet altijd goed na te zoeken.
- In de aanvraag is bij herhaling sprake van handelen volgens interne en externe richtlijnen. Onduidelijk is wat de inhoudelijk strekking daarvan is (één voorbeeld: de humane eindpunten zijn niet benoemd).

Wij hopen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

Namens **5.1 lid2h**,

5.1 lid2e

Secretaris

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: dinsdag 18 februari 2020 15:26
Aan: 5.1 lid2e
CC: 5.1 lid2h
Onderwerp: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 20209284 (Niet Toetsbaar)
Categorieën: DEC adviezen

12

Geachte 5.1 lid2e ,

Op 31-01-2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20209284. Op 03-02-2020 is uw aanvraag aangeboden aan De Nieuwe DEC.

De DEC heeft ons laten weten dat in de voorliggende aanvraag informatie ontbreekt waardoor de DEC niet tot een advies aan de CCD kan komen, en de CCD niet kan komen tot de volledige beoordeling van uw aanvraag.

De DEC is van oordeel dat de volgende punten in de aanvraag ontbreken:

- De teksten van alle documenten zijn onvoldoende helder geformuleerd en veelal niet conform de toelichting bij de formulieren.
- De NTS is niet begrijpelijk voor leken en onvoldoende in overeenstemming met de andere documenten.
- Onduidelijk is op welke ziekten en diermodellen de aanvrager zich richt. De kaders van het project ontbreken, waardoor het project van een onbeperkte breedte lijkt te zijn. Ook ontbreken er strategieën voor stappen binnen het project.
- De opzet van de dierproeven is onduidelijk, en daarmee de onderbouwing van de aantallen dieren per diersoort en de interventies.
- Onduidelijk is welke procedures bij individuele dieren gecombineerd gaan worden, en daarmee hoe het cumulatieve ongeriefniveau bepaald is. Denk aan inductie van ziekten, toediening van (bio)farmaca of controlestoffen, gedragstesten, chirurgische interventies, afname van biologische materialen, solitaire huisvesting, et cetera, eventueel in combinatie met intrinsiek ongerief door genetische achtergrond.
- Onduidelijk is op grond van welke wetgeving dit onderzoek wettelijk vereist is.
- Referenties zijn zeer beperkt en door gebrek aan voldoende informatie niet altijd goed na te zoeken.
- In de aanvraag is bij herhaling sprake van handelen volgens interne en externe richtlijnen. Onduidelijk is wat de inhoudelijk strekking daarvan is (bijvoorbeeld: de humane eindpunten zijn niet benoemd).

Bij de besluitvorming van de CCD is het advies van de DEC zwaarwegend. Wij stellen u daarom in de gelegenheid om binnen 6 weken uw aanvraag op de door de DEC beschreven punten aan te passen. De beslistermijn wordt opgeschort tot de dag waarop wij van u de aanvulling hebben ontvangen. Uw aanvraag zal na aanvulling via de CCD opnieuw aan de DEC worden aangeboden.

Wanneer u van mening bent dat de behandeling van uw aanvraag in zijn huidige vorm doorgang moet vinden, zal deze met het oordeel van de DEC, op basis van de ingediende documenten aan de CCD ter besluitvorming worden voorgelegd.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid 2e

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: 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.

5.1 lid2e)

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Verzonden: woensdag 1 april 2020 09:18
Aan: 5.1 lid2h
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 20209284
Bijlagen: biofarmaceutica-projectvoorstel-1.2 GF revised 31032020.pdf.html; 5.1 lid2h 30032020.pdf.html; biofarmaceutica-beschrijving-dierproeven-1.3 GF revised 31032020.pdf.html; biofarmaceutica-format-nts-1.3 GF revised 31032020.pdf.html

13

Geachte leden van 5.1 lid2h

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) opnieuw advies te geven over het project met als titel: "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica" en aanvraagnummer: AV 5.1 lid2h 20209284. Op 17-2-2020 heeft u deze aanvraag als niet toetsbaar aangemerkt. In de bijlage vindt u de aangepaste aanvraag.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 01-04-2020, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen 01-04-2020 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

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

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

Namens
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: 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.

5.1 lid2h

Date: 31 maart 2020
Our reference: CCD project voorstel
Subject:

Geachte leden 5.1 lid2h

We hebben uw reactie op ons projectvoorstel ontvangen. Naar aanleiding van uw commentaar hebben we het voorstel proberen te herschrijven zodat het een duidelijk en consistent verhaal is. We hadden een e-mail gestuurd met de vraag of we het commentaar met u konden bespreken aangezien het commentaar breed interpreteerbaar was. Dit gesprek heeft helaas niet plaatsgevonden en we hopen dat we met deze nieuwe versie een wel te behandelen voorstel hebben geschreven. Mochten er echter toch onduidelijkheden zijn dan horen we dit graag en zijn we bereid een en ander persoonlijk of in een telefonisch overleg toe te lichten.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2h



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 5.1 lid2h
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. 5.1 lid2h
- 1.3 Vul de titel van het project in. Preklinische evaluatie van biofarmaceutica

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van ziekten bij de mens, hetzij chemische of biologische farmaceutica, vergt een lange onderzoeksperiode van vele jaren. Het ontwikkelingsproces is onderverdeeld in verschillende fases. De preklinische onderzoeksfase omvat in-vivo onderzoek om de biologische beschikbaarheid en de werkzaamheid van dergelijke teststoffen te bepalen in een gezonde dieren en eventueel in een geschikt ziektemodel. In deze ontwikkelingsfase is voornamelijk noodzakelijk gebruik te maken van in-vivo experimenten. Het is belangrijk om de farmacokinetiek (PK) van deze teststoffen te bepalen in relatie tot de voorgestelde behandelingsroute en werkwijze in vivo. De afgelopen jaren zien wij een sterke toename in de ontwikkeling van biofarmaceutica. Biofarmaceutica is een verzamelnaam voor farmaca die geheel of gedeeltelijk zijn ontwikkeld uit of gericht op biologische bronnen (antilichamen, eiwitten, oligonucleotides, DNA en RNA modifiers, virale vectoren etc.). Recente wetenschappelijke publicaties tonen de potentie aan van biofarmaceutica als geneesmiddel tegen verscheidene ziektes van onder andere het centraal zenuwstelsel (Mazur et al, 2019). Voor dit onderzoek wordt vaak de deelname van gespecialiseerde en ervaren bedrijven, zogenaamde 5.1 lid2h gevraagd. Als [redacted] zien wij de vraag naar onderzoek gericht op deze biofarmaceutica sterk toenemen. De voornaamste vraag is om een selectie te maken van verschillende teststoffen op basis van het distributie-profiel en eventueel een biomarker panel. Biofarmaceutica komen slecht tot niet in het centraal zenuwstelsel terecht, omdat ze de bloed-hersenbarrière (BBB) niet kunnen overschrijden, en dienen daarom rechtstreeks of indirect via aangelegene compartimenten in de hersenen terecht te komen of te diffunderen. Voor biofarmaceutica wordt daarom in het onderzoek gebruik gemaakt van verschillende toedieningsroutes. Hoofdzakelijk zal gebruik worden gemaakt van intracraniale (ICV), of intrathecale (IT), of Cisterna Magna (ICM) toediening. Binnen onze instelling hebben we uitgebreide ervaring in microchirurgie in knaagdieren en in de bovengenoemde complexe toedieningsroutes om deze vraagstelling te kunnen beantwoorden.

De informatie die uit deze experimenten wordt afgeleid, wordt gebruikt om de voorkeurs kandidaat, toedieningsroute en dosis te selecteren voor geschikte moleculen, waardoor ongeschikte kandidaat moleculen worden uitgesloten van verdere ontwikkeling. Dit zal op zijn beurt het aantal dieren verminderen (wettelijke verplichting Wet Op Dierproeven (WoD)) dat in toekomstige preklinische onderzoeken (wettelijk verplichte veiligheid-studies voor markttoelating) zal worden gebruikt. Daarnaast zullen de resultaten van de voorkeurskandidaten worden gebruikt voor het IND-rapport (IND= Investigational New Drug) om goedkeuring te krijgen voor verder onderzoek in de klinische fase.

In de klinische fase, is er een ethische plicht om mensen die als proefpersoon meewerken aan klinisch onderzoek te beschermen tegen vermijdbare schade of lijden. Om die reden eisen medisch-ethische commissies solide data uit pre-klinisch onderzoek voordat ze een klinische proef met een experimenteel geneesmiddel toestaan. Dergelijke pre-klinische data kunnen in veel gevallen niet geproduceerd worden zonder gebruikmaking van dieren. Er zijn nog geen robuuste niet-dierlijke modellen die onverwachte neveneffecten van experimentele geneesmiddelen tegen ziektes van het centraal zenuwstelsel kunnen voorspellen. De Europese richtlijnen verplichten daarom dat geneesmiddelen voor humaan gebruik worden getest in proefdieren.

De in vivo-onderzoeken die in deze projectaanvraag worden aangevraagd, zijn beperkt tot geneesmiddelendistributie en farmacologie onderzoeken (pharmacokinetics(PK)/pharmacodynamics(PD) research). Dit projectvoorstel beschrijft in-vivo-screenings met een beperkt aantal dieren (5 - 10 dieren per groep) voor klanten die het eerste in-vivo-profiel willen vaststellen.

In het kort omvat het voorgestelde project de volgende onderdelen:

1. Gebruik van wild-type en/of (transgene-) ziektemodel dieren (ratten, muizen)
2. Het toedienen van teststof(fen) via verschillende relevante toedieningsroutes
3. Bepaling van de toegediende stof en/of (ziekte-gerelateerde) relevante biomarkers in verzamelde vloeistof(fen) en weefselmonsters

Achtergrond:

De vergunninghouder is een Nederlandse 5.1 lid2h van de in 5.1 lid2h Als internationaal opererende 5.1 lid2h) heeft het bedrijf in Nederland een breed scala aan expertises van belang voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Klanten zijn wereldwijd farmaceutische, chemische en agrochemische bedrijven. De faciliteiten zijn AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) geaccrediteerd.

De wetenschappers hebben ruime ervaring in verschillende aspecten van de farmaceutische en chemische ontwikkelingsprocessen en kunnen daarom klanten deskundig advies geven over de vereiste onderzoeken, inclusief het ontwerp en de uitvoering van dergelijke onderzoeken, en de interpretatie van de resultaten. Ze kunnen ook deskundig advies geven op belangrijke beslissingspunten van de ontdekking en ontwikkeling van geneesmiddelen en van chemische registratieprocessen.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Het doel van dit project is om de verdeling en werking van potentiële nieuwe preklinische biofarmaceutica bij rat of muis te bepalen. De nadruk zal hierbij liggen op het verkrijgen van relevante kennis om een goede translatie naar de kliniek en de daar behandelde ziektes mogelijk te maken. Dit betekent dat er in voorkomende gevallen ook gebruik moet worden gemaakt van transgene of chemisch geïnduceerde diermodellen voor ziektes. Het is te verwachten dat de gegenereerde informatie zal worden gebruikt voor de verdere ontwikkeling en toekomstige registratie van het te testen biofarmaceuticum.

De technische uitvoering van de onderzoeken wordt beschreven in Standard Operating Procedures (o.a. pre- en post-operatieve zorg, handling in case of discomfort, general animal welfare, harvesting blood, CSF, brain and other tissues, animal discomfort and human end points, animal handling and injection techniques)

Er zal verder gekeken worden naar zowel gewenste als ook ongewenste (off-target) effecten van de test stof op verschillende niveaus zoals bijvoorbeeld: gedragsobservaties, verdeling over de weefsels, biomarker veranderingen (intra- en extracellulair), etc. De verzamelde data wordt gebruikt door onze sponsors om een besluit te nemen of een potentieel nieuw geneesmiddel in de kliniek getest gaat worden of niet.

3.3 Belang

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

Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van goedwerkende humaan toepasbare biofarmaceutica. Biofarmaceutica zijn een nieuwe brede klasse geneesmiddelen met een veelbelovend potentieel. Met name voor de behandeling van aandoeningen waar juist klassieke middelen (chemisch gesynthetiseerde) te kort schieten, zoals bij neurodegeneratieve stoornissen en genetische aandoeningen blijken biofarmaceutica bijzonder effectief te zijn. Op basis van de verkregen informatie kan inzicht worden verkregen in de biodistributie, farmacodynamische en farmacokinetische effecten van deze klasse van geneesmiddelen in door de European Medicines Evaluation Agency (EMA) en de Food and Drug Administration (FDA) erkende onderzoeksmodellen. Voor deze doeleinden wordt het gebruik van dieren om toekomstige effectieve en veilige behandelingen van ziekten bij de mens te ontwikkelen, als maatschappelijk relevant beschouwd. Bovendien zal het uitvoeren van deze onderzoeken in kleine knaagdieren het gebruik van (grotere) dieren in het latere ontwikkelingsproces verminderen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Voor elke individuele studie wordt het ontwerp en het experimentele protocol vastgelegd in een studieplan. Alle bekende eigenschappen van de teststof en beschikbare achtergrondinformatie zullen in aanmerking worden genomen bij het opzetten van het onderzoek. Doses van de teststof wordt gekozen op basis van de beoogde therapeutische dosis en beschikbare farmacodynamische informatie om te voorkomen dat er bijwerkingen optreden. Het aantal dieren dat voor elk onderzoek wordt gebruikt, wordt beschouwd als het minimum dat nodig is om het doel van het onderzoek te bereiken. Als het plan aan alle voorwaarden voldoet, duidelijke wetenschappelijke doelstellingen, passend binnen het CCD project plan en de 3R's, dan wordt het studieplan beoordeeld door de Animal Welfare Body (AWB). De opzet van een experiment wordt aan de hand van de volgende hoofdpunten vastgesteld:

- Welk knaagdiermodel (mogelijk transgeen of ziektemodel) is het meest geschikt, op basis van het therapeutische gebied?
- Wat zijn relevante doelorganen en monsters (type) om te verzamelen?
- Welke toedieningsroutes zijn relevant om te testen?
- Welke test stof (type) wordt op welke wijze toegediend?
- Bepaling van farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van de stof, op basis van eerder uitgevoerde in vitro testen.
- Moet een vehicle- of controlegroep gebruikt worden?
- Hoe kunnen wij het experimentele ontwerp zo aanpassen dat de vragen worden beantwoord met inachtneming van de 3V's? Door het toepassen van randomisatie, pilot groepen en een gespreide uitvoering is het mogelijk om tijdig actie te ondernemen wanneer de teststof onverhoopt negatieve effecten heeft op het dierenwelzijn. De strategie na observatie van dergelijke effecten zal afhankelijk zijn van de observatie. De interventie zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot een verfijning of een aanpassing in het aantal experimentele groepen (tijdpunten/doseringen).

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

Voor aanvang van de in vivo studie worden de volgende punten geëvalueerd:

- 1) Beoogd gebruik van de stof en fase van de ontwikkelingsfase van het geneesmiddel: gebruik bij de mens voor de behandeling van ziekten en onderzoeken die nodig zijn in de ontdekkings-/ screeningfase.
- 2) Meest relevante toedieningsroute: Indien gerechtvaardigd, kan een andere, minder relevante toedieningsroute worden gekozen, b.v. gebaseerd op technische haalbaarheid/bruikbaarheid van de testen. Voor de biofarmaceutica is het van belang de distributie van de stof te bepalen en het effect op doelorganen, daarom zijn soms meerdere toedieningsroutes relevant.
- 3) Is een acute dosering voldoende of dient de teststof (sub)chronisch worden toegediend. Is korte anesthesie vereist gedurende toediening van de stof of dient het gehele experiment onder volledige anesthesie worden uitgevoerd.
- 4) Beschikbaarheid van andere informatie: aanvullende informatie zoals fysisch-, chemische en/of biologische informatie kan worden verzameld. Dit kan worden gebruikt om te helpen bij het opstellen van een optimale studieopzet en kan dubbel onderzoek voorkomen.
- 5) Vooraf wordt bepaald welke (weefsel)monsters worden genomen en hoe deze worden verwerkt om de vraagstelling te kunnen beantwoorden. Daarnaast dient vooraf bekend te zijn welke analysetechnieken worden gebruikt en of deze technieken passend zijn bij de vraagstelling.
- 6) Laboratoriumproefdiersoorten/-stammen; knaagdieren (ratten of muizen) worden geselecteerd voor het experiment. Het kan zijn dat naast wildtype dieren ook transgene dieren worden gebruikt mocht dit meer relevant zijn voor de wetenschappelijke vraagstelling.

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

Over het algemeen bestaat elk in vivo onderzoek uit twee verschillende fasen:

- Acclimatisatiefase: dieren zullen gewend raken aan hun omgeving, voeding enz., Wat zowel het dierenwelzijn als reproduceerbare experimentele resultaten bevordert.
- Testfase: Teststoffen, vehicle en, indien nodig, positieve en/of negatieve controlestoffen worden toegediend via relevante toedieningsroutes, gevolgd door klinische observaties, en afname van bloed en

optioneel andere lichaamsvloeistoffen, of organen/weefsels voor latere analyse na euthanasie (bijlage IV, in de EU-Richtlijn 2010/63/EU)

Gewoonlijk worden er meerdere doses toegediend via verschillende routes (per dier 1 route). De route en frequentie van toediening worden in het studieplan vermeld. Behandeling bij nuchtere of gevoede dieren is mogelijk (volgens NCad richtlijnen; Uitgangspunten voor gecontroleerde vocht- en voedselinname in het neurocognitieve onderzoek vanuit het perspectief van de 3 V's), afhankelijk van stofkenmerken. Alle behandelingspecificaties en motiveringen worden gedocumenteerd in het studieplan en zijn onderworpen aan beoordeling door de AWB volgens Wod art 10.1.3.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Distributie en effecten van potentiële nieuwe biofarmaceutica in muizen en ratten
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

5.1 lid2f

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

5.1 lid2h

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Distributie en effecten van potentiële nieuwe biofarmaceutica

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Experimentele aanpak

De in vivo-onderzoeken die in deze projectaanvraag worden aangevraagd, zijn beperkt tot geneesmiddelen-distributie en -werkzaamheid. Dit onderzoek wordt uitgevoerd om de in vivo informatie over de biologische distributie/kinetiek en werkzaamheid/effectiviteit van biofarmaceutica te verkrijgen. Deze informatie wordt gebruikt om de selectie van kandidaten te ondersteunen voor verdere ontwikkeling tot een geneesmiddel voor humaan gebruik. De fundamentele kinetische gegevens die in deze onderzoeken worden bepaald, zullen ook informatie verschaffen over de mogelijkheid van ophoping van het biofarmaceuticum in andere weefsels en/of organen dan het doelorgaan (het centraal zenuwstelsel).

Het biofarmaceuticum wordt toegediend aan het dier via één of meerdere gepaste administratieroute(s), (o.a. intracraniale (ICV), of intrathecale (IT), of Cisterna Magna (ICM) toediening). Deze wordt/worden bepaald door het therapeutische gebied (het centraal zenuwstelsel), de eigenschappen van het biofarmaceuticum en eventuele in vitro testen die voorafgaand aan de in vivo studie zijn uitgevoerd. Naast de test stof wordt eventueel nog een controle stof en/of vehicle toegediend.

Na administratie kunnen enkele niet invasieve gedragsmetingen worden gedaan indien relevant en worden op specifieke tijdstippen na toediening weefselmonsters verzameld na terminatie.

Aan de hand van gedragsmetingen en biologische metingen van de monsters met behulp van toepasselijke analysemethoden worden de biodistributie en farmacologie van het biofarmaceuticum onderzocht.

Primaire uitkomstparameters

De primaire uitkomstparameters zijn:

- De biodistributie van het biofarmaceuticum naar het doelorgaan en andere organen/weefsels, na intracraniale (ICV), of intrathecale (IT), of Cisterna Magna (ICM) toediening

- De farmacologie van het biofarmaceuticum gebaseerd op gedragswaarnemingen en specifieke biomarkers

De biodistributie kan bepaald worden door de concentratie (kwantitatief) of de aanwezigheid (kwalitatief) van het biofarmaceuticum in de verzamelde monsters te bepalen. Daarnaast zullen de farmacodynamische effecten gemeten worden door het bepalen van relevante intracellulaire en extracellulaire biomarkers, gedragsmetingen en histologie van weefsel.

Door uit één enkel dier meerdere uitkomstparameters te verzamelen over biodistributie, gedrag en de effecten, vermindert het aantal proefdieren dat nodig is in de preklinische fase. Deze strategie biedt tevens het voordeel dat de aan elkaar verbonden data (uit hetzelfde dier) betere informatie levert dan wanneer de data uit verschillende dieren zouden worden verzameld.

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

Tijdens het onderzoek kunnen de volgende handelingen worden uitgevoerd:

- Acclimatisatiefase:

Dieren wordt de mogelijkheid gegeven gewend te raken aan hun omgeving, voeding enz., Wat zowel het dierenwelzijn als de reproduceerbaarheid van experimentele resultaten bevordert. De acclimatisatiefase is minimaal 7 dagen.

- Voedselrestrictie:

Het kan in een enkel geval voorkomen dat het van belang is de dieren te onthouden van voedsel. Dit gebeurt alleen als is aangetoond dat dit (wetenschappelijk) noodzakelijk is voor uitkomst van het onderzoek. Hierbij worden de richtlijnen aangehouden van het NCad (Uitgangspunten voor gecontroleerde vocht- en voedselinname in het neurocognitieve onderzoek vanuit het perspectief van de 3 V's)

- Toediening van biofarmaceuticum, vehicle, of referentiestof:

Het biofarmaceuticum (of controle, of vehicle) wordt een of meerdere keren (max. 10 keer over een periode van max. twee maanden) volgens 1 toedieningsroute toegediend. De volgende administratieroutes kunnen onder andere worden gebruikt:

- Onverdoofd: intraperitoneaal, subcutaan, intramusculair, oraal, intraveneus en intranasaal.
- Onder anesthesie: intracerebroventriculair, intracerebraal, intrathecaal, toedieningen in specifieke organen (zoals bijvoorbeeld intracardiaal)

Waar van toepassing worden de richtlijnen voor administratie uit "Handboek proefdierkunde" door L.F.M. van Zutphen (2009) gehanteerd of die uit Diehl *et al* (journal of applied toxicology (2001) 21:15-23). Toedieningstechnieken worden uitgevoerd volgens gestandaardiseerde en getrainde werkinstructies.

Klinische en gedragsobservatie

Voor en/of na administratie van het biofarmaceuticum worden de dieren geobserveerd. Hierbij wordt gekeken naar zowel algemene klinische verschijnselen die op verminderd welzijn kunnen duiden als op specifiek gedrag om de effecten van het biofarmaceuticum te evalueren (bijvoorbeeld toe of afname van beweging in huntington modellen). De frequentie van observatie en welk gedrag wordt geobserveerd is afhankelijk van het doel van het experiment, en de te eventueel te verwachten verandering in gedrag (SOP's: o.a. handling in case of discomfort, general animal welfare, harvesting blood, CSF, brain and other tissues, animal discomfort and human end points, animal handling and injection techniques).

Bloedmonster verzameling

Indien nodig kunnen in de periode na toediening bloedmonsters worden verzameld om farmacokinetische en farmacodynamische parameters te bestuderen. Meestal zullen deze monsters worden verzameld via de staartvene, of wanneer dat niet mogelijk is via een van de aangezichtsvena bij de muis. In specifieke gevallen kan het meerwaarde hebben als de dieren onder anesthesie zijn, en er meerdere bloedmonsters moeten worden verzameld, een jugulariskatheter te plaatsen voor bloedmonster verzameling.

Verzameling cerebrospinale vloeistof

Indien nodig kunnen in de periode na toediening ook nog cerebrospinale vloeistof (CSF) monsters worden verzameld om farmacokinetische en farmacodynamische parameters te bestuderen. In specifieke gevallen

kan het meerwaarde hebben als de dieren onder anesthesie zijn, en er meerdere CSF-monsters moeten worden verzameld, een katheter te plaatsen in de cisterna magna voor CSF-collectie.

Terminatie

Aan het eind van het experiment zullen de dieren onder anesthesie worden getermineerd op een wijze in overeenstemming met bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Afhankelijk van de vraag worden na terminatie monsters verzameld van de verschillende weefsels en organen (SOP: harvesting blood, CSF, brain and other tissues).

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

Het aantal dieren dat nodig is voor een experiment is afhankelijk van de vraagstelling en de uiteindelijk te bepalen uitkomst parameter(s). De groepsaantallen worden per studie vastgesteld doormiddel van een power analyse, deze is afhankelijk van de verwachte effectgrootte en variatie in de data. Het is ook mogelijk een pilot studie uit te voeren en met de uitkomst hiervan het aantal dieren te berekenen voor een volledige studie. Het streven is om betrouwbare resultaten te vinden met gebruik van het minst mogelijke aantal dieren per groep. Het aantal groepen in een experiment kan worden geminimaliseerd door het studie ontwerp goed op te zetten:

- Tijds punten goed kiezen, zodat er zo min mogelijk monsters hoeven worden verzameld, maar wel alle relevante tijds punten meegenomen worden
- Goede randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties voor de groepen, waardoor bij eventuele negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig ingegrepen kan worden en eventueel de experimentele opzet herzien.

Voor het inschatten van de groepsgrootte worden bepaalde richtlijnen gehanteerd om het aantal benodigde dieren in te schatten, gebaseerd op onze ervaring met DMPK-screening (Drug Metabolism and Pharmacokinetics) in knaagdieren. Voor studies naar de biodistributie van een biofarmaceuticum zijn minimaal 3-4 dieren per groep nodig. Wanneer er ook gekeken wordt naar (secundaire) biomarkers zal de groepsgrootte meestal variëren tussen de 5 en 10 dieren. Wanneer er veel plasma of CSF moet worden verzameld van muizen kan de groepsgrootte oplopen tot 24 dieren. Dit vanwege de kleinere totaal volumes die beschikbaar zijn in de dieren, maar mogelijk wel nodig zijn voor de verschillende analyse(s).

Referentie: RICHTLIJN 2010/63/EU VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

B. De dieren

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

Diersoorten

Voor de experimenten zullen muizen of ratten gebruikt worden. Afhankelijk van de vraagstelling worden wildtype dieren of dieren van (transgene) diermodellen van een ziekte gebruikt. Bij het gebruik van (transgene) diermodellen van een ziekte mag het cumulatieve (intrinsieke + experiment gerelateerd) ongerief niet hoger zijn dan het ongerief gespecificeerd in sectie K van deze bijlage. Voorbeelden van relevante diermodellen: o.a. P301L Tau muis (als model voor de ziekte van Alzheimer), Q175 muis (als model voor de ziekte van Huntington en SOD-1 (G93A) muis als model voor ALS. De te gebruiken modellen zijn allen commercieel verkrijgbaar en de kennis omtrent het intrinsieke ongerief is aanwezig.

Geslacht en levensstadium

Op basis van voorafgaand of opvolgende proefdier studies uitgevoerd door de sponsor, zal worden gekozen voor een geslacht en leeftijd die het meest passend is bij de vraagstelling van de studie. Het merendeel van de gebruikte dieren zal daarom waarschijnlijk volwassen mannelijke dieren zijn. Wij geven onze sponsors echter de overweging mee om waar mogelijk te kiezen voor een ontwerp met gebruik van beide geslachten. Eventueel, kan het juist ook gebeuren dat er verouderde dieren worden ingezet om veroudering gerelateerde ziektes te bestuderen, of juist pasgeboren dieren wanneer het gaat om een genetische afwijking die vanaf de eerste levensdagen moet worden bestreden met een passende therapie.

Herkomst

Dieren zullen worden verkregen van erkende instellingen voor het fokken van proefdieren.

Geschatte aantallen

Het aantal dieren dat gebruikt wordt per studie is afhankelijk van de soort monsters die verzameld worden en het doel van de studie. Wanneer terminale monsters worden verzameld op verschillende tijdstippen zijn meer dieren nodig dan bij studies waar ook het mogelijk is monsters in serie uit de nog levende dieren te verzamelen.

Geschatte aantallen voor terminale sample verzameling

- 10-12 studies op jaarbasis
- 3-5 experimentele groepen
- 6-8 tijdstippen
- 3-24 dieren per tijdstippen

De geschatte benodigde hoeveelheid proefdieren op jaarbasis voor deze studies zal, gebaseerd op de gemiddelden van de bovenstaande waardes (gemiddelde uitgaande van de mogelijkheid om voldoende monster volume te verzamelen per dier) $11 \times 4 \times 7 \times 8 = 2464$ zijn. Ervan uitgaande dat het mogelijk is op basis van goed studieontwerp het aantal dieren te beperken, willen wij voor de looptijd van 5 jaar daarom een totaal van 12.000 dieren aanvragen voor deze vergunning. Aangezien de meeste (genetische) diermodellen zijn opgezet in muizen, is de verwachting dat de verdeling 9000 muizen en 3000 ratten zal zijn.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

De vergunninghouder is actief betrokken bij het Nederlandse 3R-research centrum en heeft regelmatig contact met wereldwijde regelgevende instanties en het FELASA netwerk (Federation of European Lab Animal Science).

In het licht van de NCad-richtlijn 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek' worden studieontwerpen regelmatig herzien (in combinatie met veranderende richtlijnen of aanbevelingen) en op ad-hoc basis (in samenwerking met de klant) om beschikbare verfijningen op te nemen, om het aantal dieren te minimaliseren of de ernst van het ongemak te verminderen. Het bedrijf is actief betrokken bij sector overschrijdende initiatieven, gericht op toepassen van de 3V's.

Vervanging

Voordat het biofarmaceuticum bij ons getest zal worden, is deze al gescreend in in vitro testen voor target engagement, werkzaamheid en cyto-toxiciteit. Alleen biofarmaceutica die in in vitro testen veelbelovend zijn, worden ingezet in dierproeven. Het onderzoeken van een biofarmaceuticum in een dier stelt ons in staat informatie te verschaffen over de werking van het biofarmaceuticum in een intact organisme, het effect van het biofarmaceuticum op gedrag van de dieren, de biodistributie van het biofarmaceuticum, gewenste effecten en eventuele off-target effecten en toxiciteit. Deze informatie kan vooralsnog niet verzameld worden met proefdiervrije methoden.

Vermindering

Tijdens het opstellen van het experimentele ontwerp zal wordt gestreefd naar het verzamelen van voldoende informatie over de werking en distributie van het biofarmaceuticum met zo min mogelijk dieren. Om dit te bereiken zullen we:

- onze kennis van DMPK-screening studies in knaagdieren gebruiken om de juiste minimale groepsgrootte te bepalen. Indien nodig gebruiken we de effectgrootte, variatie en/of andere relevante informatie over het biofarmaceuticum en de te bepalen primaire parameters om de groepsaantallen te bepalen op basis van een poweranalyse.
- door het eventueel uitvoeren van een pilot studie om op basis van de verkregen resultaten de uiteindelijke minimale groepsgrootte te berekenen
- door de dieren goed over de experimentele groepen te verdelen en tijdstippen zo te kiezen dat eventuele uitval opgevangen kan worden, zonder dat we monsters missen voor bepaalde tijdstippen.
- door in het experimenteel ontwerp randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties toe te passen voor de groepen, is het mogelijk negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig te signaleren en in te grijpen en/of de experimentele opzet herzien.

Waar mogelijk worden meerdere bloedmonsters uit een enkel dier verzameld, dit zou voor een verdere vermindering van het aantal benodigde dieren zorgen. In alle gevallen zal bij het verzamelen van de monsters worden gezorgd dat er zoveel mogelijk relevant materiaal wordt verzameld, zodat experimenten met additionele dieren kunnen worden voorkomen.

Verfijning

- Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de sponsor gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen. Dat geldt zowel voor informatie betreffende de mogelijke targets en eventueel eerder geobserveerde bijwerkingen, als de kwaliteitscontrole van de test stof. Verder wordt gevraagd om informatie aangaande eerdere doseringsroutes en doses.
- Het risico op technische uitdagingen wordt geminimaliseerd door de experimentele handelingen uit te laten voeren door goed getrainde medewerkers en met het best beschikbare materiaal. Waar mogelijk proberen we in overleg met de sponsor of het mogelijk is te kiezen voor een alternatieve (seriële) bemonsteringstechniek (jugularis of CSF canulatie).
- Welzijnsbewaking: in alle gevallen zullen dieren voor een in het experimentele protocol vastgelegde periode(s) worden geobserveerd, om mogelijke signalen van ongerief op te kunnen vangen. Wanneer er sprake is van ongerief kan op basis van door de IvD vastgestelde beslisbomen worden besloten tot eventueel ingrijpen. Voor dier modellen worden specifieke beslisbomen opgesteld die rekening houden met mogelijke symptomen die bij het model kunnen voorkomen.
- Extra zorg: er wordt voor gezorgd dat er zoveel mogelijk kooiverrijking wordt aangeboden (bijvoorbeeld speelartikelen en schuilplaatsen). Een verdere verfijning is het uitvoeren van de zogenaamde pampercare procedure, waarbij de dieren extra ondersteuning kunnen krijgen in de vorm van warmte, voeding of vocht, waar dit nodig is.

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

In het geval dat een dier onverwachte tekenen van een bijwerking vertoont die duiden op pijn, lijden of angst, zal onmiddellijk advies van een dierenarts worden ingewonnen. Dit kan leiden tot het stopzetten van het betreffende dier op grond van humane eindpunten en eventueel tot stopzetting van de studie.

Pijn, lijden en angst wordt bij de dieren geminimaliseerd door:

- 1) Passende huisvesting met kooiverrijking. Wanneer groepshuisvesting niet mogelijk is door de aanwezigheid van externe delen van canules die kunnen worden aangevreten, maken we gebruik van sociale individuele huisvesting kooien. Deze kooien hebben een geperforeerde perspex scheidingswand die alle interacties behalve fysieke mogelijk maakt voor de dieren. Oppervlakte per dier voldoet aan de Europese richtlijn.
- 2) Gebruik van passende anesthesie en analgesie waar van toepassing.
- 3) Monitoring van gewicht van het dier en andere algemene uiterlijke kenmerken duidend op ongerief in de periode tussen toediening en monster verzameling.

Milieueffecten: n.v.t.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Aangezien het gaat om nieuwe potentiële geneesmiddelen is de kans op herhaling zeer klein, navraag bij de klant over eerdere in vivo experimenten met test stof moet de kans verder uitsluiten. Wanneer gebruik wordt gemaakt van een referentiegroep kan het voorkomen dat gebruik gemaakt wordt van een stof die al eerder getest is in proefdieren, en waar de werking al van bekend is. Herhaling is in dat geval noodzakelijk om het effect van het biofarmaceuticum te kunnen vergelijken met een stof met een bekend effect. Waar mogelijk zal het aantal dieren in de referentiegroep minder zijn dan in de experimentele groepen.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Het grootste deel van de experimenten zal bestaan uit administratie van een biofarmaceuticum gevolgd door observatie, monster afname en terminatie. Voor de meeste administraties wordt geen pijn verwacht tijdens of na het toedienen.

Bij eventuele invasieve methodes, zoals bij intracraniale toedieningen, zal een passende vorm van analgesie worden toegepast. Anesthesie wordt gebruikt tijdens operaties, voorafgaand aan het euthanaseren van

dieren en/of tijdens bloedafname (indien van toepassing voor de procedure). Analgesie kan voor en na de operatie worden gebruikt.

Dierenwelzijn wordt beoordeeld met gevestigde procedures die helpen dierenwelzijn nauwkeurig in te schatten en humane eindpunten op tijd te identificeren. Waar nodig zal pampere care worden toegepast volgens IvD goedgekeurde procedures, om het herstel en welzijn van de dieren na een ingreep of tijdens het experiment te bevorderen.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Welzijnsaantasting kan worden veroorzaakt door het feit dat de stof voor het eerst in intacte organismen wordt getest en dat niet eerder geobserveerde effecten (bijwerkingen) optreden.

Daarnaast kan het zijn dat er negatieve effecten optreden van toediening, bemonstering, operatieve ingreep of fixatie.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De stoffen die worden getest bevinden zich vaak nog in een vroeg stadium van de geneesmiddelen ontwikkeling en zijn daarom vaak nog niet eerder (uitgebreid) in dieren getest. Hierdoor kan het zijn dat er onverwachte negatieve bijwerkingen optreden.

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

Negatieve effecten veroorzaakt door de test stof worden op vier manieren geminimaliseerd:

- 1) Voorafgaand aan het opzetten van het experimentele ontwerp wordt informatie van de sponsor gevraagd om zoveel mogelijk over de test stof te weten te komen. Dit is inclusief informatie die kan wijzen op het ontstaan van potentieel ongerief bij de dieren.
- 2) Tijdens de experimenten worden de dieren geobserveerd voor tekenen van ongerief en onbedoelde bijwerkingen. Hierbij wordt het dierenwelzijn ingeschat met behulp van een door de IvD opgestelde beslisboom. Wanneer noodzakelijk zal pampere care en/of additionele analgesie worden toegepast.
- 3) In het geval dat er effecten optreden die niet zijn voorzien en/of zijn beschreven in de beslisboom wordt in overleg met de IvD gekeken naar mogelijkheden om het ongerief te verminderen, of indien nodig de dieren te termineren.
- 4) Door een goed experimenteel ontwerp kan ervoor worden gezorgd dat niet alle dieren gelijktijdig worden ingezet bij aanvang van de studie (randomisatie, pilot-experimenten, versprongen toediening).

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Bij de beschreven type studies is de kans op het bereiken van een humaan eindpunt relatief klein. Er is bij een aantal type toedieningen wel een risico op het beschadigen van vitale organen (hersenen / ruggengraat / perforatie van de slokdarm). Wanneer dit wordt geconstateerd op basis van symptomen zal een humaan eindpunt worden toegepast.

Wanneer een dier tijdens het experiment pijn en/of ongerief vertoont dat niet past binnen de hieronder aangegeven ongerief classificatie, en er geen verbetering wordt verwacht, wordt het betreffende dier uit humane overwegingen getermineerd. De beslissing voor terminatie als gevolg van het bereiken een humaan eindpunt wordt genomen op basis van door de IvD goedgekeurde procedures die zijn gebaseerd op de OECD afgegeven richtlijnen ENV/JM/MOMO/2000/7.

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

Het verwachte percentage van dieren dat deze criteria haalt is minder dan 5%

K. Classificatie van ongerief

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

Afhankelijk van de onderzoeksopzet zal het ongerief licht of matig zijn:

Het ongerief zal licht zijn, wanneer gebruik wordt gemaakt van gezonde dieren in combinatie met toedieningstechnieken waarbij geen anesthesie hoeft te worden toegepast.

Wanneer voor de toediening anesthesie nodig is, zal vanwege het bijkomen uit de anesthesie het ongerief worden ingeschat op matig. Daarnaast kan het zijn dat er een (genetisch) diermodel wordt ingezet voor de experimenten. Wanneer er in een dergelijk model sprake is van matig intrinsiek ongerief, zal het cumulatieve ongerief voor de experimenten ook matig zijn. Het is niet te verwachten dat de effecten van de test stoffen zelf effect hebben op de cumulatieve ongerief score. Mocht dit wel het geval zijn, zal een humaan eindpunt moeten worden toegepast indien het ongerief van de dieren in de studie matig overstijgend is.

Bij terminale experimenten zal het ongerief licht zijn aangezien de dieren tijdens en na de experimentele handelingen niet meer bij zullen komen.

Het percentage dieren dat matig ongerief zal ondervinden zal 70% zijn, omdat we verwachten vooral te zullen werken met diermodellen met intrinsiek ongerief en/of studies uitvoeren waarbij de teststof intrathecaal of intracraniaal moet worden toegediend.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Voor de bepaling van de primaire uitkomst parameters is het noodzakelijk om vitale organen en weefsels uit de dieren te verzamelen. Dit is niet verenigbaar met het in leven houden van de dieren na afloop van de proef.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Biofarmaceutica, farmacokinetiek, farmacodynamiek, biobased geneesmiddelen, farmacologie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input 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)	<p>Doelstelling van het project is het bepalen van de concentratie en de werkzaamheid van potentiële nieuwe geneesmiddelen die worden ontwikkeld om ziektes van het centraal zenuwstelsel te genezen of de symptomen ervan te verminderen. Het bepalen van de concentratie van het geneesmiddel in verschillende hersengebieden en in perifere weefsels maakt het mogelijk om kennis te vergaren van de verdeling van een teststof binnen en buiten het centrale zenuwstelsel. In dit project wordt specifiek gekeken naar biofarmaceutica. Dit zijn stoffen met eigenschappen die het lastig maken om in de hersenen te komen. Er wordt gebruik gemaakt van verschillende toedieningsroutes die het mogelijk maken om toch de concentratie en werking van deze stoffen te kunnen bepalen in de hersenen en andere weefsels types.</p> <p>Het ontwikkelen van deze nieuwe geneesmiddelen tegen hersenziekten is van groot belang omdat ongeveer een kwart van alle mensen een dergelijke</p>
---	--

ziekte ontwikkelt, en minstens even zoveel mensen te maken krijgen met de verzorging van deze patiënten. Ziekten van het centraal zenuwstelsel hebben dus een grote impact op de maatschappij. Op dit moment zijn er onvoldoende geneesmiddelen beschikbaar voor een goede behandeling van een groot deel van deze ziekten. De ontwikkeling en markt-toelating van nieuwe geneesmiddelen is dus nodig.

De instanties die toelating van nieuwe geneesmiddelen beoordelen hebben vastgelegd dat stoffen voor de toelating getest moeten worden in proefdieren, zodat werkzaamheid en veiligheid in een intact organisme kan worden bestudeerd. Daarnaast kunnen deze experimenten informatie opleveren over eventuele bijwerkingen van de stof. Tevens kan de informatie worden gebruikt om het werkingsmechanisme van het geneesmiddel en van processen in het ziekteverloop beter te begrijpen.

- | | |
|---|--|
| 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | Het project draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor mensen tegen verschillende ziektes of symptomen, het levert direct een bijdrage aan de eerste screening van de biofarmaceutica. Op basis van de verzamelde gegevens in deze studies kan worden bepaald of de stof op de juiste plaats in het lichaam of de cel aankomt (biodistributie). Daarnaast kunnen de experimenten informatie leveren over de werkzaamheid van de stof. Beide gegevens zijn van belang als een eerste stap bij het aanvragen van toelating van de stoffen als geneesmiddel op de markt. |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? | Voor dit project is voor de periode van 5 jaar voorzien dat er 9000 muizen en 3000 ratten nodig zijn. |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? | Ondanks dat er voorafgaand aan de experimenten in dieren uitgebreid in gekweekte cellen of donororganen is getest, kan het zijn dat er tijdens de experimenten nog niet eerder waargenomen bijwerkingen optreden. Deze kunnen negatieve gevolgen hebben voor de dieren. Daarnaast moeten voor een deel van de voorgestelde experimenten de dieren onder volledige verdoving de test stof krijgen toegediend. Het bijkomen uit anesthesie wordt door mens en dier als onaangenaam ervaren. Een laatste negatief gevolg voor de dieren kan zijn dat er gewerkt wordt met een model voor de ziekte waartegen de test stof wordt ontwikkeld. Dergelijke modellen hebben, net als de ziekte dat op mensen heeft, soms een negatief gevolg voor het welzijn. |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? | Het ongerief zal licht of matig zijn. Wanneer er alleen sprake is van een toediening van de test stof zal het ongerief licht zijn (dit zal in ongeveer 30% van de experimenten het geval zijn). Bij terminale experimenten, die onder anesthesie worden uitgevoerd, zal het ongerief ook licht zijn aangezien de dieren na het experiment niet meer zullen bijkomen uit anesthesie. Wanneer er een diermodel wordt gebruikt kan het zijn dat de gevolgen voor het welzijn van het dier veranderen en dat de proef als matig ongerief moet worden ingeschat. Datzelfde geldt voor de gevallen waarin de toediening vereist dat de dieren kort onder volledige anesthesie worden gebracht. |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Na afloop van de experimenten wordt weefsel van verschillende essentiële organen verzameld, om daarin te kunnen bepalen of de stof in de juiste concentratie aanwezig is en/of werkzaam is geweest. Het is daarom noodzakelijk de dieren te doden na afloop van de experimenten. |

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

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

Aan de marktintroductie van een nieuw geneesmiddel gaat een lang traject vooraf. Testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is een wettelijke eis, omdat geneesmiddelen die in (in-vitro) modelsystemen goed werken niet gegarandeerd werken in hele organismen. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof nooit bij het doelorgaan aankomt (door biologische barrières of door omzetting in de lever, of door snelle uitscheiding door de nieren). Deze effecten worden mede beïnvloed door de methode van toediening. Het kan ook gebeuren dat een stof bijwerkingen vertoont, die de oorspronkelijk bedoelde uitwerking van de stof negatief beïnvloeden. Deze effecten zijn alleen in intacte levende dieren te bestuderen, waardoor volledige vervanging niet mogelijk is. Stoffen worden niet eerder in dieren getest, dan na grondig vooronderzoek over de geschikte doseringen.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

In eerste instantie wordt voor dit type experimenten overwogen om gebruik te maken van seriële bemonstering technieken, waarbij uit een dier zoveel mogelijk informatie kan worden verzameld. Voor biofarmaceutica geldt echter dat de plaats van werking of werkzaamheid niet te bestuderen is met klassieke technieken. Het is daarom noodzakelijk om organen (of delen van organen) te verzamelen waarop passende technieken kunnen worden toegepast om lokalisatie en werkzaamheid te bestuderen.

Desondanks is het mogelijk om voor dit type experimenten maatregelen te nemen die het aantal benodigde dieren minimaliseert. Voorbeelden hiervan zijn het randomiseren, uitvoeren van pilot-experimenten en een getrapte planning voor toedieningen. Naast de overweging of seriële bemonstering mogelijk is zijn dat de beste methoden om het aantal benodigde dieren voor dit project te verminderen.

Door gelijktijdig monsters van verschillende doelgebieden (organen) te nemen, kan er met minder dieren per onderzoek worden volstaan. Verder verminderen van het aantal experimenten kan bij dit soort studies door de juiste keuze van de dosering(en) die gebaseerd zijn op voorafgaande testen in gekweekte cellen of donororganen. Gebruik van zo min mogelijk experimentele groepen maakt een groot verschil in het aantal benodigde dieren.

Een laatste vorm van vermindering bestaat uit het analyseren van meerdere stoffen uit hetzelfde monster. Er kan zowel worden gemeten hoeveel van het potentiële geneesmiddel in het orgaan is gekomen als hoe de stof de concentratie van een specifieke biomarkers beïnvloed heeft in dat gebied.

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.

De instanties die bepalen of geneesmiddelen mogen worden toegelaten tot de markt, hebben bepaald dat geneesmiddelen eerst getest moeten zijn in levende knaagdieren en tenminste één niet-knaagdiersoort. De testen in knaagdieren worden door ons uitgevoerd in ratten en muizen omdat het de kleinste gewervelde dieren zijn met een volledige en een vergelijkbare fysiologie aan die van de mens, waarin dit type experimenten kan worden uitgevoerd.

Door de vergelijkbare fysiologie zijn belangrijke lichamelijke processen die een rol spelen bij de verdeling, afbraak en de werking van de potentiële geneesmiddelen, overeenkomstig met die in de mens. Mede door de eerdergenoemde eis in het geneesmiddelenonderzoek wordt er veel gebruik gemaakt van knaagdieren en zijn er dus vaak relevante proefdiermodellen beschikbaar waarin het potentiële geneesmiddel kan worden onderzocht.

Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de sponsor gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen. Deze informatie kan worden gebruikt om het experimentele ontwerp zo goed mogelijk op de vraagstelling af te stemmen.

Na het verzamelen van de monsters worden deze zorgvuldig gemeten met zeer geavanceerde technieken, zodat er geen herhaling nodig is vanwege problemen met de metingen. Door het gebruik van goed voorbereide en vooraf gecontroleerde protocollen wordt het aantal experimenten beperkt

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

Medewerkers zijn goed getraind in de herkenning van signalen van het dier die ongemak vertonen. Door toepassen van pijnbestrijding en goede aanvullende verzorging op basis van geoptimaliseerde standaardprotocollen worden negatieve gevolgen voor het welzijn zo goed mogelijk voorkomen of bestreden. Bijkomen na eventuele anesthesie gebeurt onder condities die herstel bevorderen, en waarbij het welzijn van het individuele dier regelmatig wordt gecontroleerd en beoordeeld.

Goede training van medewerkers en onderhoud van apparatuur zorgen ervoor dat experimenten snel en vakkundig worden uitgevoerd. Dit minimaliseert de noodzaak tot herhaling van experimenten. De geplande experimenten worden door onze instelling al vele jaren uitgevoerd in samenwerking met academische en commerciële partners die leidend zijn in het onderzoeksveld, zodat er altijd wordt gewerkt naar de meest recente stand van de techniek.

Overleg met de ontwikkelaar van het potentiële geneesmiddel, voorafgaand aan de experimenten zorgt ervoor dat de kennis over het te testen geneesmiddel zo uitgebreid mogelijk is en de kans op onverwachte bijwerkingen minimaal is.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

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 : AVD^{5.1 lid2h} 20209284

2. Titel van het project : Preklinische evaluatie van biologicals

3. Titel van de NTS : Preklinische evaluatie van biologicals

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
 wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC

: 5.1 lid2h

Naam contactpersoon

: 5.1 lid2e

Emailadres contactpersoon

5.1 lid2h

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ontvangen door DEC: 29-4-2020
 aanvraag compleet:
 in vergadering besproken: 11-5-2020
 anderszins behandeld: 1^e ronde vragen is schriftelijk verzameld, antwoorden op 2^e ronde vragen is behandeld in online overleg buiten de formele vergadering
 termijnonderbreking(en) van / tot : van 16/4/20 tot 1/5/20 en van 15/5/20 tot 29/5/20
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen: *is mogelijk wel nodig, de DEC zit al op 28 werkdagen*
 aanpassing aanvraag:
 advies aan CCD:

7. De aanvraag is afgestemd met de IvD en deze is hiermee akkoord.

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: Zie termijnonderbrekingen onder vraag 6.

- Datum antwoord: Zie termijnonderbrekingen onder vraag 6.
- Gestelde vragen en antwoorden:

VRAGENRONDE 1

Algemeen

1. De DEC worstelt met uw projectvoorstel. Wij begrijpen dat het bij opdrachtonderzoek lastig kan zijn concreet te worden over wat er precies hoe onderzocht gaat worden, maar het is voor een goede beoordeling noodzakelijk concreter te worden dan dit. Kunt u heldere kaders aangeven: wat valt wel binnen dit project en waar ligt de grens? Primair is het project gericht op biodistributie / PK van de teststof. Waar mogelijk worden andere farmacologische parameters ook bepaald wanneer dit kan voorkomen dat verder onderzoek met andere dieren nodig is. De focus ligt op CNS gerelateerde aandoeningen, maar omdat de technieken eenvoudig toepasbaar zijn op andere behandelgebieden worden dergelijke vraagstellingen niet a priori uitgesloten.

2. Kunt u uitleggen waarom u in deze fase, waarin het nog niet gaat om wettelijk verplicht onderzoek, al wel gebruik wilt maken van modellen die voor wettelijk verplicht onderzoek gebruikt worden (o.a. EMEA richtlijnen)? De studies die wij zullen uitvoeren voor onze klanten zijn noodzakelijk om biologicals te selecteren voor verder (wettelijk verplicht) onderzoek. Het is daarom niet uitgesloten dat de verzamelde data wordt toegevoegd in een relevante IND rapportage. Daarnaast is het zinvol de richtlijnen te volgen, zodat de data wanneer deze wordt gebruikt past binnen de richtlijnen en onderzoek niet hoeft te worden herhaald volgens de richtlijnen.

3. Hoewel de tekst niet eenduidig is, kan eruit begrepen worden dat de bijdrage van uw organisatie slechts *in vivo* farmacokinetische en farmacodynamische screening van de aangeleverde *biologicals* in ratten en muizen betreft en dat de resultaten worden gebruikt voor (de)selectie van *biologicals* voor verdere ontwikkeling, is dit correct? Soms spreekt u van te testen *biofarmaceutica*. Met die term wordt gesuggereerd dat er al sprake is van werkzaamheid en toepasbaarheid. Kunt u opheldering geven over de gebruikte terminologie?

De betekenis van biofarmaceutica is soms misleidend, maar strikt genomen verwijst dit woord naar therapeutische moleculen die biologisch van aard zijn en met behulp van biotechnologie zijn vervaardigd. Om verwarring te voorkomen hebben we het aangepast naar *biologicals*

De interpretatie van de DEC is correct. Primair doel is te kijken naar distributie, om op basis daarvan verder te kunnen gaan met onderzoek naar werkzaamheid, toepasbaarheid en veiligheid. Waar mogelijk worden de verzamelde monsters gebruikt om de farmacologie te bestuderen, zodat er in de toekomst geen aparte groep dieren hoeft te worden ingezet voor dit onderzoek.

4. De DEC begrijpt dat de aanvraag uitsluitend is gericht op biologische producten die door derden worden ontwikkeld voor gebruik als biofarmaceutica voor aandoeningen van (onder andere?) het centrale zenuwstelsel bij mensen. Om welke van deze en eventuele andere aandoeningen gaat het?

In de aanvraag hebben we nu specifiek alleen modellen voor Alzheimer's disease, Parkinson's disease en Huntington's disease benoemd. Dit zijn modellen waar kennis van en ervaring mee is. Wanneer andere modellen zouden worden ingezet, zullen deze worden toegevoegd aan de vergunning door middel van een melding (of wijziging als welzijnsvraagstukken hier aanleiding toe geven).

Wanneer sprake is van andere aandoeningen zal de IvD op basis van de vergunning moeten bepalen of het onderzoek passend is en of er voldoende bekwaamheid is van het aanwezige personeel. Eén potentieel voorbeeld van dergelijk onderzoek zou kunnen zijn naar de verdeling van antivirale middelen tegen SARS-CoV-2 naar relevante doelorganen. Overigens moet hierbij worden vermeld dat het momenteel niet mogelijk is gebruik te maken van dieren die daadwerkelijk met het virus besmet zijn, hiervoor is de faciliteit niet geschikt op het gebied van biologische veiligheid.

5. U maakt melding van het gebruik van ziektemodellen. De ziektemodellen worden niet expliciet beschreven en hun waarde wordt niet onderbouwd. Dat maakt het onmogelijk te beoordelen in hoeverre deze relevant zijn voor de bovengenoemde aandoeningen en voor de doelstelling van het onderzoek. Het verhindert bovendien de onderbouwing van uw inschatting van het ongerief en de aantasting van de integriteit van het dier.

De DEC snijdt hier een belangrijk punt aan, er was inderdaad geen duidelijke verklaring voor de noodzaak van het gebruik van ziektemodellen. Deze noodzaak ligt in het feit dat in veel CNS gerelateerde modellen de bloed hersen barrière wordt aangetast. Het is daarom van belang om uit te zoeken of dit effect heeft op de distributie van de

teststof naar het relevante doelorgaan. Vergelijkbare effecten treden ook op bij inflammatoire reacties bij niet CNS gerelateerde ziektes.

6. Wat is de volgorde van uw onderzoek? Wanneer en op welke gronden gaat u ziektemodellen inzetten? Het is belangrijk voor de DEC om de kaders te kennen om doel en verwachte opbrengst af te kunnen wegen tegen het diergebruik.

Dit is erg afhankelijk van de vraagstelling van de klant. Wanneer zij bijvoorbeeld zelf al studies hebben gedaan in wildtype dieren, maar specifieke diermodellen niet zelf kunnen huisvesten / verzorgen, kunnen wij hier ondersteuning bij aanbieden. In andere gevallen zal een klant eerst willen bepalen wat de juiste dosering / route is om te testen in een ziekte model (in het kader van verfijning). Wanneer er geen relevante modellen beschikbaar zijn zal gebruik gemaakt worden van wildtype dieren.

De toepasbaarheid van de technieken (die de kern vormen van deze aanvraag) is groter dan alleen in CNS gerelateerde aandoeningen en specifieke diermodellen, het is daarom moeilijk aan te geven welke aantallen van welke modellen zullen worden ingezet. Grondslag voor de keuze van een eventueel diermodel is de toepassing van de 3Vs.

7. Er is bij de DEC verwarring over de termen "klant" en "sponsor". Zijn dit dezelfde partijen? Hoe ziet u deze partijen en welke terminologie is daadwerkelijk van toepassing?

Deze opmerking is volledig terecht, intern worden deze termen door elkaar gebruikt. In formeel juridische zin is er echter sprake van een klant-relatie. Er is dus geen sprake van zelfstandige onderzoek in het kader van de ontwikkeling van geneesmiddelen die gesponsord zou worden door een derde partij. De terminologie is nu in de gehele aanvraag aangepast naar klant.

Projectbeschrijving

8. 3.1: U combineert PD- en PK-screening. Onduidelijk is wat de verwachte tijdsrelatie is tussen effecten en concentraties en wat telkens de duur van de experimenten na toediening zal zijn. Ook wordt niet duidelijk of, en zo ja hoe, bovenstaande keuzes het proefontwerp gaan bepalen.

Primair is het onderzoek gericht op PK screening, omdat het vaak ook mogelijk is om biomarkers te bepalen in de verzamelde monsters, zal in veel gevallen de secundaire read-out de PD zijn. Afhankelijk van de te verwachten PK zal er wat "vertraging" zijn in het PD effect. Monsters worden dus vooral verzameld rond de te verwachten T_{max}, maar ook op latere tijdstippen om een goede T_∞ / T_{1/2} te kunnen bepalen en eventuele vertraging in biomarker effecten te kunnen bepalen.

9. 3.1: Ziektemodellen leveren een extra belasting voor de proefdieren op. Daarom vereist het gebruik van elk van de ziektemodellen zorgvuldige beschrijving met literatuur en een overtuigende onderbouwing. Wanneer het gebruik betrekking heeft op effectmetingen, dient de effectkeuze en de (translationele) waarde van de effecten onderbouwd te worden. De inhoud van de termen "gedragswaarnemingen" (welke gedragingen, hoe waargenomen, specifieke gedragstesten?) en "specifieke biomarkers" (welke, in welke weefsels of biologische vloeistoffen of excrementen) dienen daarbij te worden onderbouwd. Kunt u hierop een toelichting geven?

Wij hebben ons beperkt tot de 3 modellen die momenteel het meest gebruikt worden in onze instelling (voor kleine moleculen). Voor deze drie modellen zijn door onderzoeker en IvD uitgebreide literatuur onderzoeken gedaan op basis waarvan een specifieke beslisboom is opgesteld. De DEC geeft zeer terecht aan dat dit ook de enige juiste procedure is. Deze zal dan ook gevolgd worden wanneer in de toekomst d.m.v. een melding een diermodel wordt toegevoegd aan de vergunning.

Het delen van dergelijke informatie is in het verleden nooit als noodzakelijk beschouwd door de DEC of CCD. Uiteraard wel het melden van het bestaan van een dergelijke procedure. De IvD ziet toe dat deze ook wordt gevolgd en dat deze wordt meegenomen in de beoordeling van de ongerief inschatting bij een melding.

10. 3.1: U beschrijft: Omdat biologische producten de bloed-hersen-barrière niet passeren, worden de testproducten hoofdzakelijk na ICV-, IT- of ICM-toediening onderzocht. Hoe verhouden deze toedieningsroutes zich tot de beoogde toediening aan mensen? Naar welke PD-parameters bent u op zoek met deze toediening en welke voorspellingen voor de mens komen hieruit voort? Dit is voor de DEC van belang om de relevantie van het onderzoek te kunnen inschatten.

Huidige biologicals worden via bovengenoemde routes toegediend (Spinraza is als voorbeeld in de project aanvraag opgenomen). Uiteraard zijn deze routes niet de voorkeur routes in de kliniek en is het dus zinvol/noodzakelijk om een vergelijking met alternatieve routes te doen (ook in de aanvraag verwerkt). Bij uitstek zijn dat dus ook experimenten die in intacte (levende) organismen moeten worden uitgevoerd.

11. 3.1: Er is o.m. sprake van gebruik van virale vectoren. Kunt u laten weten of de uitvoeringslocatie over de relevante expertise, vergunningen en infrastructuur beschikt? De DEC vraagt u dit omdat dit belangrijk is voor de haalbaarheid van uw onderzoek.

De uitvoeringslocatie beschikt inderdaad over relevante vergunningen en ontheffingen. Dit is nu ook vermeld in de aanvraag. Expertise en infrastructuur zijn ook aanwezig, zoals vermeld. Wellicht ten overvloede verwijzen wij naar onze AAALAC accreditatie, die op dergelijke punten controleert.

12. 3.2: U gaat ook 'off target'-effecten bestuderen. Kunt u de wijze waarop en de zin hiervan nader onderbouwen? Op welke wijze gaat dit de proefopzet en/of uitvoering beïnvloeden?

Off target effecten, gaan voornamelijk om onverwachte werking van de biological in niet doelorganen. Deze effecten zijn kwantificeerbaar door deze niet doelorganen ook te verzamelen en te testen op aanwezigheid (en concentratie) van de biological. Andere off target effecten kunnen worden geobserveerd als "bijwerkingen" omdat de effectiviteit van de biological in niet doelorganen zou kunnen leiden tot hyper- of hypo-activiteit die ongerief veroorzaakt. Dergelijke farmacologische effecten kunnen wederom in verzameld weefsel worden gemeten (wanneer verwacht) of weerspiegeling hebben in het algemene welzijn van het dier. In het laatste geval moet op basis van symptomen en de welzijn controle lijsten (beslisboom) een juiste actie worden ondernomen.

13. 3.4: U wekt de indruk dat dit onderzoek nodig is voor de eerste fase van klinisch onderzoek naar de producten en noodzakelijk voor de registratie. Is dit juist en kunt u dit nader toelichten?

dit is correct, maar geen wettelijke vereiste. In de tekst is dit nader toegelicht, het is een eerste stap naar registratie. Wanneer het onderzoek op de juiste wijze is uitgevoerd kan een kandidaat molecuul verder naar wettelijk vereist onderzoek (of niet): door deze essentiële voorselectie kunnen dieren worden bespaard in dat traject (een wettelijke eis op basis van de WoD). Wanneer ook de verdere onderzoeken zijn uitgevoerd komt het regelmatig voor dat gegevens uit dit onderzoek worden gebruikt in de registratie aanvraag. Om deze reden is het zinvol ons te richten naar de daarvoor geldende richtlijnen.

14. 3.4: De DEC mist een kritische beoordeling van het verzoek van een klant/sponsor. U schrijft: "Alle bekende eigenschappen van de teststof en beschikbare achtergrondinformatie zullen in aanmerking worden genomen bij het opzetten van het onderzoek. Doses van de teststof wordt gekozen op basis van de beoogde therapeutische dosis en beschikbare farmacodynamische informatie om te voorkomen dat er bijwerkingen optreden." Echter: hoe bepaalt u samen met de klant de noodzaak om de teststof op dat moment in een dier te testen? Hoe gaat u na of er (eerst) een alternatieve testmethode zonder dieren kan worden gebruikt? Welke stappen zet u om u ervan te vergewissen dat de

dierstudie op dat moment de beste stap is? Hoe maakt u de keuze voor een neurologisch model, muis of rat en voor wat u precies gaat meten?

De beslissing om over te gaan tot uitvoeren van dit type werk ligt uiteindelijk bij de klant. Deze moet zelf een strategische overweging maken welke onderzoeken in welke volgorde worden uitgevoerd voor hun molecuul. Wel kunnen we de klant hierin adviseren en op basis van de aangeleverde informatie in het study information data sheet (SIDS) bepalen of ook in onze optiek de keuze past bij de op dat moment beschikbare informatie. De vragen die hier gesteld worden komen aan de orde in de SIDS. Informatie uit de SIDS wordt meegenomen in de individuele beoordeling van de voorgestelde studies voor de IVD.

15. 3.4.1/3.4.2: Kunt u een voorbeeld uitwerken om de DEC een goed beeld te geven van hoe u de strategie zou toepassen? Worden er verschillende typen experimenten gecombineerd? Hoe ziet uw strategische beslisboom eruit? Door het ontbreken van de beschrijving van een 'typisch' experiment, met voorbeelden van behandelingen, procedures, tijdstippen, bemonstering etc. is een beoordeling van ongerief en dier aantallen niet goed mogelijk. Gegeven het feit dat "in 2018 het aantal goedkeuringen door de FDA voor bijna 50% een biofarmaceuticum betrof" zou een korte beschrijving van één of twee welgekozen voorbeelden van het toegepaste onderzoek verhelderend kunnen werken.

Mazur et al, 2019 (genoemd in 3.4.1) geeft een beschrijving van een eenvoudig typisch experiment (Thirteen groups of 4 animals were dosed) geeft inzicht om de aantal benodigde dieren verder te verhelderen. De literatuur over farmacologische onderzoeken van biologicals (in combinatie met CNS) is niet heel breed. Dat is medebepaald door de complexiteit van de technieken die nodig zijn. Onze medewerkers zijn gelukkig erg bekwaam in deze technieken.

16. De DEC verzoekt u dringend een beslisboom op te stellen van de beoogde strategie en waarop de keuze per stap is gebaseerd met heldere go/no-go-momenten voor verdere experimenten.

Er is een beslisboom toegevoegd, maar een groot deel van de beslissingen in dit vroege stadium van geneesmiddelen ontwikkeling is afhankelijk van de strategische keuzes die gemaakt worden door onze klanten. We hebben deze informatie wel toegevoegd, maar kunnen daar dus weinig invloed op uitoefenen, aangezien hier ook andere overwegingen in meespelen.

Bijlage

17. A: Kunt u toelichten wanneer, hoe en waartoe gedragsmetingen zullen plaatsvinden? In welke gevallen acht u deze relevant?

De gedragsmetingen waar naar werd verwezen, ging vooral om gedragingen die weerspiegeling zouden zijn van verminderd algemeen welzijn. Er is geen sprake van klassieke "gedrags-experimenten". Om verwarring te voorkomen hebben we deze parameter niet langer expliciet benoemd.

18. B: U geeft sponsors "de overweging mee om waar mogelijk te kiezen voor een ontwerp met gebruik van beide geslachten." Dit geeft de DEC onvoldoende vertrouwen. Kunt u de DEC garanties geven van uw inzet hiervoor en afwijking ervan enkel als daar goede wetenschappelijke of ethische argumenten voor zijn?

Deze vraag wordt aan de klant gesteld in de eerder vermelde SIDS. De vraag wordt dus in ieder geval besproken. Hierbij wordt inderdaad ook gevraagd of er een voor een bepaalde keuze wetenschappelijke of ethische argumenten zijn. De wens van de CCD om aan deze eis te voldoen is niet gebaseerd op een wettelijke eis noch op de Europese regelgeving. Aangezien de wetgever geen ongelijk speelveld mag creëren voor bedrijven en er in een internationale omgeving wordt geopereerd, is het ons inziens het maximale dat wij kunnen doen om aan deze terechte wens te voldoen.

19. B: De DEC kan de berekening van het aantal proefdieren moeilijk relateren aan de opzet van de dierproeven. Dit komt voornamelijk doordat de opzet van de studies niet geheel duidelijk is/was. Mogelijk verduidelijkt u dit met het beantwoorden van eerdere vragen. Het is wel van belang om dan alsnog het verband te leggen. Kunt u, bijvoorbeeld op grond van historische gegevens, uitleggen hoe u tot de berekeningen van aantallen experimenten per jaar bent gekomen per type experiment (PK, PD, *efficacy* in ziektemodel) per diersoort, zodat de berekening van de aantallen dieren voor 5 jaar voor de DEC navolgbaar is?

De aangeleverde cijfers zijn verder onderbouwd. Afhankelijk van de vraagstelling varieert het aantal benodigde dieren per groep tussen de 4 (voor eenvoudige PK) en 16 voor een gecombineerde PK en PD studie waarbij muizen ingezet worden en de hoeveelheid bloed die nodig is voor de analyses meer is dan redelijkerwijs kan worden verzameld uit een individueel dier. We benadrukken dat de vraagstelling is om tot een schatting te komen. Dat is ook wat er wordt afgegeven. Wanneer de vergunning afgegeven wordt, worden de toegekende aantallen beschouwd als het maximum aantal toegekende dieren. Wanneer het aantal niet voldoende blijkt te zijn zal te zijner tijd een gemotiveerde wijziging op de vergunning worden ingestuurd.

20. F: Uw "nee" op deze plaats komt niet overeen met eerdere opmerkingen dat er soms sprake kan zijn van individuele huisvesting. Als dit laatste juist is, is dat niet volgens de EU-richtlijn, wat vraagt om een korte onderbouwing. Kunt u indien solitaire huisvesting langer dan 24 uur nodig is dat hier opnemen en de noodzaak daarvan onderbouwen?

Deze opmerking is correct, het antwoord is aangepast, en de motivatie aangegeven. Wel worden de dieren in een speciaal ontworpen kooi gehuisvest om de negatieve effecten zoveel mogelijk ongedaan te maken.

21. H/I: Kunt u uw inschatting van het cumulatieve ongerief nader toelichten? Zijn er wellicht data uit het verleden van vergelijkbare studies die hierbij een onderbouwing kunnen bieden? De DEC heeft bijvoorbeeld twijfels bij het deel van de dieren dat ingeschat wordt als hebbende licht ongerief. Waarop baseert u deze inschatting? Daarnaast: het gaat om onbekende stoffen die onverwachte bijverschijnselen kunnen hebben. Daarom is de opzet belangrijk: als u eerst met de laagste doseringen start zal het ongerief beperkt blijven tot maximaal matig, maar anders kan er ook ernstig ongerief optreden. Wat is uw strategie hierin en hoe is die gerelateerd aan uw inschatting van het cumulatieve ongerief?

De inschatting voor licht ongerief gaan om experimenten waarbij geen anesthesie nodig is om de biological toe te dienen. Gezien de focus van het onderzoek ligt bij CNS gerelateerde ziektes, zullen de toedieningsroutes onder anesthesie het meest worden toegepast. Voor kleine (synthetische moleculen) ligt de verhouding anesthesie/geen anesthesie rond de 80/20 (hoewel dit ook sterk te maken heeft met de manier van monster verzameling). De 70/30 verdeling heeft te maken met de inschatting dat er toch ook vaker gekeken wordt naar "alternatieve" toedieningsroutes die in de kliniek gangbaarder zijn.

22. I: Er is sprake van een beslisboom voor zorg en mogelijk ook voor humane eindpunten. Kunt u wellicht inzicht geven in de inhoud van deze beslisboom?

In de bijlage is beschreven dat deze beslisboom (in de bijlage verwijzen we naar welzijn "controle lijsten" om verwarring met de studie beslisboom te voorkomen) is gebaseerd op mogelijk te observeren symptomen, gekoppeld aan acties die variëren tussen frequenter monitoren van de dieren en toepassen van een humaan eindpunt. In het verleden was het voldoende aan te geven dat een dergelijk door de IvD goedgekeurde procedure bestond, wij zijn gaarne bereid ook verdere mondelinge toelichting te geven op dit punt. Wederom verwijzen wij ook naar onze AAALAC accreditatie, die ook hierop toetst en waarmee er voldoende vertrouwen zou moeten bestaan in de kwaliteit van de beslisboom.

NTS

23. De DEC zou graag een meer toegespitste NTS zien, met heel concrete en doelgerichte antwoorden op de vragen, begrijpelijk voor de leek, en geen uitweidingen die niet gevraagd worden. De antwoorden in de NTS zijn aangepast zodat ze korter en krachtiger zijn.

24. 3.1: Hier wordt de indruk gewekt dat het om wettelijk verplicht onderzoek gaat. In deze fase lijkt het echter meer te gaan om het testen van stoffen voor potentiële biofarmaceutica (immers, de werking moet nog worden vastgesteld). Kunt u dit verduidelijken?

Het antwoord is aangepast, er is geen wettelijk vereiste op basis van richtlijnen voor geneesmiddelenonderzoek. Wel is er sprake van een belangrijke voorbereidende fase van wettelijk vereist onderzoek. Door dit onderzoek kan het wettelijk vereist onderzoek doelgerichter en met minder dieren worden uitgevoerd. Wat weer een wettelijk vereiste vanuit de WoD is.

25. 3.5: De DEC heeft uit uw bijlage begrepen dat de indeling van de *dieren* naar ongerief is: 70% matig, 30% licht. Hier echter stelt u: ongeveer 30% van de *experimenten* kent licht ongerief. Dit is niet hetzelfde. Kunt u dit toelichten (en tevens overbodige informatie hier weglaten)? U spreekt over "terminale experimenten," wat bij de DEC verwarring wekt ten opzichte van de term en ongeriefcategorie 'terminaal'. Ook uw opmerking dat "de gevolgen voor het welzijn van het dier [kunnen] veranderen" schept verwarring, omdat de schattingen van percentages per ongeriefcategorie vast dienen te liggen en maxima zijn. Kunt u dit alles verduidelijken?


Hoewel de vraag specifiek gaat over dierproeven en er dus zodanig was geantwoord, is er nu geantwoord in termen van aantallen dieren, zodat dit overeenkomt met de bijlage beschrijving dierproeven.

26. 4.2: U beschrijft wat er allemaal "mogelijk" is of wat er "kan". Dit is te vrijblijvend voor een afweging door de DEC. De vraag van de DEC aan u is: wat zegt u toe te gaan doen?

Deze opmerking van de DEC is terecht. Het antwoord op vraag 4.2 en 4.3 is stilliger geformuleerd.

VRAGENRONDE 2

Projectvoorstel

- 1) Hoewel er nu een beslisboom is opgenomen, wordt op enkele plaatsen de indruk gewekt dat uiteindelijk de klant beslist wat het experimentele design zal zijn. De IvD heeft toegelicht dat de IvD mede-adviseur is voor de gewenste experimentele opzet. De DEC vraagt zich af of de onderzoeker verantwoordelijk neemt voor het experimentele design en daarmee voor de wetenschappelijke en ethische keuzes die in het overleg tussen klant, IvD en onderzoeker worden gemaakt. De DEC ziet dit dan graag expliciet opgenomen in de aanvraag. De onderzoeker zal altijd de IvD raadplegen over de studie design. Uiteindelijk is het advies van de IvD doorslaggevend of een studie kan worden uitgevoerd of moet worden aangepast. De klant beschrijft zijn wensen en de onderzoeker kijkt met de IvD of deze past binnen de vergunning. Zo niet dan zal de onderzoeker de vraag van de klant afwijzen of aangeven op basis van de vergunning hoe een studie kan worden uitgevoerd. Mocht dit nieuwe design niet passen bij de wens van de klant dan zal deze zijn verzoek bij een andere  moeten neerleggen.
- 2) De DEC mist in de beslisboom wanneer de keuze wordt gemaakt voor een gezond dier (wildtype of GGO) en wanneer een dier nodig is waarin een ziekte is geïnduceerd. Waarvan is die keuze afhankelijk en wat zijn de voorwaarden?
In eerste instantie zal altijd de stof worden getest in gezonde (WT) dieren. Als de stoffen te meten zijn in de doelorganen dan kan ter aanvulling een ziekte model worden gebruikt. Dit wordt dan gedaan om te bekijken of de ziekte invloed heeft op de concentratie van de stof in de doelorganen. Het kan zijn dat de klant reeds de studie heeft uitgevoerd/heeft laten uitvoeren in gezonde dieren en nu aan ons vraagt om hetzelfde experiment uit te willen voeren in een ziekte model.
- 3) De DEC heeft begrepen dat uw kennisgebied voornamelijk ligt op het gebied van hersenaandoeningen. Wilt u duidelijker aangeven waarom u dan toch ook PK-studies wilt kunnen uitvoeren voor andere toepassingsgebieden, zoals het door u genoemde CoViD? Ligt het niet meer voor de hand u nu te beperken tot de hersen-/zenuwaandoeningen, en voor andere toepassingen een amendement in te dienen? Als dat zo is, zou u dan de benodigde aantallen dieren willen herberekenen?
Het is ons uitgangspunt om alleen naar hersen en zenuwaandoeningen te kijken. We hebben COVID toegevoegd als actueel voorbeeld van een dringend en ernstig werkveld waar we een bijdrage aan zouden kunnen leveren. Uiteindelijk gaat het in dit geval om dezelfde soort stoffen en dezelfde experimentele opzet. Echter zullen de hersenen een minder relevant doelorgaan zijn. Deze studies (niet CNS gerelateerd) waren niet meegenomen in onze berekeningen, omdat er tot op heden geen specifieke vraag naar is. We zullen het stuk wat betreft andere aandoeningen zoals COVID laten vervallen in de tekst om verwarring te voorkomen.

Bijlage 1

- 4) Kunt u bij de experimentele technieken duidelijk maken hoe de ziekte in de ziektemodellen tot stand wordt gebracht (via welke methode(n)), en wat de bijbehorende ziektekenmerken (klinische verschijnselen) zijn in de tijd, met welk bijbehorend ongerief? Als er ernstige ziekteverschijnselen worden verwacht op een bepaalde leeftijd, limiteert u zich dan tot jonge(re) dieren?
Zie antwoord onder 8
- 5) Kunt u opnemen bij het te verwachte ongerief per model (naïef of ziektemodel) wat het ongerief is per handeling en de geïnduceerde ziekte, het ongerief van de handelingen per onderdeel per PK-model en het cumulatieve ongerief per type experiment?
Zie antwoord onder 8
- 6) De DEC kan zich niet aan de indruk onttrekken dat er soms sprake zal zijn van meer dan matig (cumulatief) ongerief, bijvoorbeeld bij een ziektemodel dat aanleiding geeft tot epileptische aanvallen, het plaatsen van een jugularis-katheter en solitaire huisvesting. Hoe kijkt u hiernaar?
Zie antwoord onder 8. Dat kan inderdaad voorkomen. Wij zullen dan overgaan tot het termineren van het dier. We weten van de beschreven modellen dat we onder normale omstandigheden binnen de beschreven ongeriefgrenzen blijven. Er zullen altijd uitzonderingen zijn.
- 7) U geeft aan dat u de bloedafnames zo zal uitvoeren dat deze voldoen aan de aanbevelingen volgens Diehl, maar dat is tegenstrijdig met uw opgave dat afname van maximaal 20% volume bloed per week zal kunnen worden uitgevoerd. Graag horen wij wat de juiste informatie is.
Ik ben inderdaad een tussenstap vergeten. Diehl geeft in tabel 4 aan dat bij meerdere monsternames tot 20 % kan worden afgenomen in 24h met 3 weken herstel. In ons geval zal er vanwege de experimentele opzet met verzamelen van organen meestal sprake zijn van termineren in plaats van herstel. Vanwege de algemene langere aanwezigheid van de biologicals zullen we echter meestal over een langere periode dan 24 uur bemonsteren, daarbij blijft de 20 % wel als bovengrens behouden. Over het algemeen richten wij ons op een maximum van 10% van het totaal bloedvolume, wanneer dit wordt overschreden wordt met de klant gesproken over de noodzaak van grotere volumina. Wanneer deze noodzaak aantoonbaar is, is 20% de uiteindelijke bovengrens. Boven de 10% wordt in ieder geval ook nog vloeistof therapie toegepast volgens interne procedures. Zoals eerder beschreven zal er, of een alternatieve proefopzet worden voorgesteld, of de klant kan kiezen het werk elders uit te voeren.
- 8) Kunt u de criteria voor humane eindpunten per model aangeven en de kans op het optreden van ernstig ongerief daarbij? U heeft nu alles geclassificeerd als zijnde maximaal matig ongerief, hoe kunt u aannemelijk maken dat dit niet zal worden overschreden? Indien u een humaan eindpunt gaat toepassen bij het optreden van bijv. een ernstige epileptische aanval, zal dat toch als ernstig ongerief moeten worden geclassificeerd? Past het dan ook om de aantallen of percentages dieren per ongeriefcategorie daarop aan te passen?
Antwoord 4, 5, 6 en 8:
De diermodellen die wij gebruiken zijn, op het 6-OHDA model na, aangekocht. Dit zijn de transgene dieren (R6/2, Q175, TG2576, P301L en P301S, 5xFAD). Het 6-OHDA model is een model dat wij in onze faciliteit genereren. Door 6-OHDA te injecteren in een bepaald hersengebied (Striatum of de mediale forebrain bundle) ontstaat er een (partiele) laesie van de dopminerige neuronen. De dieren kunnen gewicht verliezen en zullen meer geneigd zijn een bepaalde kant te willen op draaien. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard. Ze kunnen maanden lang worden gebruikt. Dit gebeurt echter niet bij ons omdat de doelorganen na de proef nodig zijn.
Voor de bovengenoemde modellen hebben wij protocollen opgesteld om het welzijn van het dier te kunnen monitoren en te weten wanneer er ingegrepen moet worden op basis van een HEP. Ik heb het 6-OHDA protocol als voorbeeld meegestuurd.
Het zou kunnen voorkomen dat het cumulatieve ongerief van de verschillende handeling het matig ongerief overstijgen. Om te voorkomen dat we onnodig dieren zouden termineren, heb ik in overleg met de IVD besloten dat we daarom voor een deel van de dieren het totale ongerief naar ernstig zullen aanpassen. Het kan namelijk zijn dat de verzamelde data nog steeds antwoord geeft op de experimentele vraagstelling. Op dit moment zouden deze dieren op basis van de ongerief code worden getermineerd en vervangen door nieuwe dieren. Om dit te voorkomen volgen wij graag uw suggestie, om voor een deel van de dieren het cumulatieve ongerief als ernstig zou moeten worden ingeschat.

- 9) Kunt u bij de drie V's aangeven of en hoe de eerdere resultaten worden meegenomen om dierproeven te vermijden en hoe de uitgevoerde dierproeven van deze aanvraag onderdeel zouden kunnen uitmaken van een toekomstig registratiedossier?

De klant wordt gevraagd om met behulp van de SIDS (zie ook ons vorige schrijven) aan te geven welke informatie beschikbaar is. Deze informatie moet ook uitsluiten dat er geen herhaling van dierproeven plaats vindt.

De door ons uitgevoerde experimenten kunnen stoffen/doseringen/doserings routes (de-)selecteren voor toekomstige regulatoire studies en zullen zo bijdragen aan een vermindering van totaal aantal gebruikte dieren. Deze informatie is nu ook opgenomen in de bijlage.

Gegevens uit de dose-finding studies kunnen opgenomen worden in het registratiedossier om uitleg te geven over de keuzes gemaakt voor de vervolgstudies.

- 10) Kunt u onderbouwen dat u voor dit relatief nieuwe terrein voor uw organisatie 11 studies per jaar verwacht? Zonder toelichting komt dit op de DEC over als een hoog aantal, waardoor het aantal dieren eveneens hoog uitkomt.

Het is inderdaad nieuw terrein maar ook bekend terrein. We werken met identieke stoffen in combinatie met microdialyse. Echter zal in deze aanvraag geen microdialyse worden toegepast. Microdialyse heeft soms zijn beperkingen wanneer je dat wil toepassen in experimenten met deze stoffen. Op basis van de aanvragen eind vorig jaar en begin dit jaar binnen het gehele bedrijf (globaal) zien wij dat het onderzoek naar biologicals een belangrijk onderdeel wordt/gaat worden van ons onderzoek. Tevens is er bij de schatting van 11 studies vanuit gegaan dat de markt voor dit type onderzoek in de komende jaren zal groeien (mede gedragen door het potentiële succes van enkele van de potentiële COVID-19 gerelateerde biologics). Voor de eerdere jaren zullen we dus eerder 9-10 studies verwachten, waar in de latere jaren er wel tot 15 studies zouden kunnen plaatvinden als de huidige trend blijft doorzetten.

NTS

- 11) De DEC treft nog steeds veel jargon aan dat het begrijpen van de tekst voor de leek zal bemoeilijken (distributie, administratie...). Zou u de NTS hierop nogmaals willen controleren? Enkele woorden zijn vervangen of toegevoegd.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. De aanvraag is deels toetsbaar en heeft deels voldoende samenhang. De aanvrager beschrijft **5.1 lid 2h** het gaat om farmacokinetiek- en farmacodynamiekstudies voor producten van biologische

oorsprong (biologicals), die mogelijk therapeutisch toegepast zullen gaan worden voor een aantal neurodegeneratieve ziekten. De onderzoeker beschrijft een traject waarin een opdrachtgever een aanvraag voor zal indienen waarmee de aanvrager veel ervaring. De onderzoeker heeft veel kennis van de modellen. De eerste studies zullen in wildtype dieren plaatsvinden. In een aantal gevallen wil men de PK-studie gaan uitvoeren in een ziektemodel, omdat de kinetiek in het ziektemodel anders kan zijn dan in wildtype dieren. De ziektemodellen zijn echter niet uitgeschreven, niet per model opgenomen in een beslisboom (er worden meerdere muizenstammen aangegeven voor dezelfde ziekte, maar met andere onderliggende mechanismen). Zie ook de bij D de weergave van de gevoerde discussie. De DEC zou het onderzoek in wildtype dieren wel kunnen beoordelen als daar apart de afkadering en de aantallen dieren voor vermeld waren. Voor het deel in de ziektemodellen ontbreekt te veel informatie voor een goede afweging.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) sluit(en) aan bij de hoofddoelstelling(en).

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is het vaststellen van een PK/PD-profiel voor potentiële farmaca van biologische oorsprong in muizen of ratten. Het uiteindelijke doel van het project is deze informatie gebruiken voor de selectie en de-selectie van biologicals voor verdere ontwikkeling van biofarmaceutica. De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie is tussen het directe en het uiteindelijke doel, en dat het doel gerechtvaardigd is in de context van de opdrachtgever (onderzoeksveld) en de behoeften vanuit patiënten die aan neurodegeneratieve aandoeningen lijden.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de proefdieren, de onderzoekers/het bedrijf en de patiënten. De morele waarden die voor proefdieren in het geding zijn: de te ondergane ingrepen en de fenotypische (ziekte)verschijnselen van de genetische manipulatie. De morele waarden die voor de onderzoekers en het bedrijf worden bevorderd zijn: het kunnen opleveren van het gewenste PK- en/of PD-profiel aan de opdrachtgever, die op grond daarvan kan beslissen om verder onderzoek al dan niet uit te (laten) voeren (een commercieel belang én een reputatiebelang). Uiteindelijk kunnen bij het behalen van het doel patiënten baat hebben bij een biological dat kan worden geregistreerd voor de behandeling van hun ziekten.
6. De DEC ziet geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende wat betreft 3V. Echter, *wat betreft specifiek de ziektemodellen* is in de huidige beschrijving van de vergunningaanvraag onvoldoende gewaarborgd dat aan de 3V-beginselen voldaan zal worden. De aanvrager gaat wel voldoende in op de aspecten van vervanging en vermindering, maar doordat een goede beschrijving van de ziektemodellen met de daarbij behorende klinische verschijnselen (en indien van toepassing per leeftijdscategorie) ontbreekt, is onvoldoende opgenomen hoe daar optimale verfijning zal worden toegepast (pijnbestrijding, humane eindpunten).

8. Het project is goed opgezet voor het deel beschreven in wildtype dieren, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen, en de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. In wildtype dieren is een min of meer standaard protocol van toepassing en zal de proefopzet leiden tot een resultaat waarmee de opdrachtgever verder kan (stoppen of doorgaan met de ontwikkeling of aanpassen van de biological).

Het project is niet goed opgezet (of mogelijk vooral niet goed beschreven) voor het deel met ziektemodellen. De DEC had graag een beschrijving gezien van elk diermodel (welk geno- en fenotype per ziekte), het waarom van dat model als er meerdere keuzes zijn, de leeftijd van het dier op het moment dat het in experiment wordt genomen, en het bijbehorende ongerief per model. Het simpelweg opnemen dat alles samen meest matig ongerief en soms ernstig ongerief oplevert, zonder duidelijke humane eindpunten, geeft onvoldoende inzicht in het cumulatieve ongerief en onvoldoende vertrouwen dat experimenten daadwerkelijk kunnen worden afgerond met toepassing van HEP (max 5%) en statistisch significante resultaten.

De DEC heeft ook twijfels over de beantwoording van de vraag over met maximale volume af te nemen bloed (20% in 24u) terwijl de proef nog door kan lopen. Als na 20% bloedafname de proef nog doorloopt, zal dit zeker effecten hebben op de half-waarde-tijd van de te onderzoeken biological.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

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

10. De dieren worden deels gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn. In bepaalde gevallen worden de dieren (tijdelijk) solitair gehuisvest (bijv. met verblijfscanule), hetgeen voldoende is beargumenteerd.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is onvoldoende realistisch ingeschat en geclassificeerd. De DEC kan dit alleen volgen voor de experimenten in de wildtype dieren (muis en rat), maar *onvoldoende voor de ziektemodellen*. De klinische verschijnselen per model (en leeftijdsafhankelijk) ontbreken, waardoor de DEC het cumulatieve ongerief niet kan volgen en zonder voldoende inzicht moet vertrouwen op 30% licht, 65% matig zal zijn en maximaal 5% ernstig ongerief. Wat bij welk model hoort is onduidelijk.
12. De integriteit van de dieren wordt fysiek/mentaal/gedragsmatig aangetast, fysiek en gedragsmatig in de experimenten met de wildtype muizen, maar ook mentaal in de ziektemodellen die immers model

moeten staan voor hersenaandoeningen in de mens. Het is door het nagenoeg ontbreken van een beschrijving van de klinische verschijnselen niet mogelijk deze te expliciteren.

13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven niet goed gedefinieerd *specifiek wat betreft de* ziektemodellen en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is daarmee ook niet goed vast te stellen. Zie de antwoorden bij 8, 11 en 12.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Na onderzoek met in-vitro methoden, moet worden vastgesteld of een potentieel, nieuwe biological wel het gewenste PK/PD-profiel heeft. Daarvoor is een intact individu nodig met een bloed-hersenbarrière en in bepaalde gevallen ook met de ziekteverschijnselen die de mens vertoont.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Er vindt via het "intakeformulier voor een studie" (SIDS) een goede evaluatie plaats van wat er al bij de opdrachtgever is gedaan, en wat de ze onderzoeker nog moet gaan toevoegen. De onderzoeker heeft in zijn antwoord toegelicht wanneer er een ziektemodel moet worden ingezet, maar geeft niet aan waar dat model aan moet voldoen, en hoe met het kleinste aantal dieren kan worden gewerkt als humane eindpunten ontbreken. En of daarvoor het aantal dieren per proef moet worden gecorrigeerd.
16. Het project is niet in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is niet zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Zie de antwoorden bij 8, 11 en 12.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Er zullen in bijlage 1 grotendeels mannetjes worden ingezet, bij de ziektemodellen kan dat modelafhankelijk zijn. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om proeven met alleen mannelijke dieren uit te voeren voor de wildtype-studies.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood, omdat na afloop bloed en organen moeten worden verzameld voor verder analytisch onderzoek. De dieren worden volgens een in bijlage IV van de EU-richtlijn passende methode gedood.
20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gedood worden in het kader van het experiment.

NTS

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

D. Ethische afweging

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, namelijk Preklinische evaluatie van biologicals, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren kan rechtvaardigen. *Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?* De DEC heeft hierover al in de eerste vergadering uitgebreid gediscussieerd en had dusdanig veel vragen dat de aanvraag als onbeoordeelbaar is teruggestuurd. In de tweede aanvraag, is de aanvrager in de gelegenheid geweest de vragen die de DEC alsnog had te beantwoorden en de aanvraag daarop aan te passen, maar is daar naar het oordeel van de DEC niet volledig in geslaagd. De DEC is wel van mening dat het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de *wildtype* dieren zou worden aangedaan zou kunnen rechtvaardigen, maar de aantallen wildtype dieren en het bijbehorende ongerief zijn niet expliciet opgenomen. De strategie met betrekking tot de keuze voor een bepaald ziektemodel en de daar bijbehorende beschrijving van de ziektemodellen ontbreekt.
2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met in totaal 30% mild, 65% matig en max 5% ernstig ongerief. Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project ertoe bijdragen dat het PK/PD-profiel kan worden vastgesteld voor een bepaald biological. Het zou dan wel aannemelijk kunnen zijn dat de translationele doelstelling behaald zou kunnen worden. Omdat echter te veel fundamentele informatie ontbreekt heeft de DEC geen afweging kunnen maken: voor de wildtype dieren ontbreken aantallen en de bijbehorende ongeriefsinschatting en voor de ziektemodellen ontbreekt nog meer informatie.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat de preklinische evaluatie van biologicals een substantieel belang *kan* vertegenwoordigen, maar dat één en ander in deze aanvraag niet voldoende helder is beschreven. Omdat er cruciale informatie ontbreekt kan de afweging niet zorgvuldig worden gemaakt. Daar dit de tweede revisie betreft voor deze aanvraag met een vragenronde met toelichting door de IvD, adviseert de DEC de aanvraag in de huidige vorm niet te vergunnen (zie ook E).

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: de ziektemodellen worden onvoldoende beschreven, gemotiveerd en gespecificeerd in klinische verschijnselen en specifieke humane eindpunten per model. De benodigde aantallen dieren niet zijn uitsplitst in wildtype dieren en ziektemodellen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. De volgende knelpunten/dilemma's zijn naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

Binnen de context

De DEC is unaniem van oordeel dat de meeste vragen relevant en bevredigend beantwoord zijn. Echter, dit geldt niet voor beschrijving en motivatie van het gebruik van de ziektemodellen. Juist daarover is door de DEC met de IvD uitgebreid gesproken tijdens de behandeling van de aanvraag. Ook zou de DEC het meer voor de hand liggend hebben gevonden dat bijlage 1 gebruikt was voor experimenten in wildtype dieren en een bijlage 2 voor de ziektemodellen. In dat geval had de DEC mogelijk positief kunnen adviseren over bijlage 1. De DEC benadrukt dat het onderdeel met wildtype dieren goed beschreven is en mogelijk tot een positief advies had kunnen leiden als dit apart was benoemd, beschreven en in getallen uitgedrukt.

Buiten de context

Er is binnen de commissie discussie geweest over de vraag op welk abstractieniveau een koepelaanvraag geschreven moet worden: zou ze erop moeten/mogen/willen vertrouwen dat een IvD erop toeziet dat in het experimentele plan (werkprotocol) alles nader wordt geëxpliciteerd, zodat de DEC alleen de afweging zou moeten maken over het aantal dieren met het bijbehorende maximale ongerief tegenover de opbrengsten? De DEC is van mening, zo was de conclusie, dat in koepelaanvragen meer gedetailleerde informatie opgenomen moet worden dan bijvoorbeeld bij deze aanvraag het geval is, omdat daarmee de haalbaarheid wordt bepaald waarover de DEC een oordeel moet vellen (zie ook de punten 8, 11, 12 en 13).



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van ziekten bij de mens, hetzij chemische of biologische farmaceutica, vergt een lange onderzoeksperiode van vele jaren. Het ontwikkelingsproces is onderverdeeld in verschillende fases. De preklinische onderzoeksfase omvat in-vivo onderzoek om de biologische beschikbaarheid en de werkzaamheid van dergelijke teststoffen te bepalen in gezonde dieren en eventueel in een geschikt ziektemodel. In deze ontwikkelingsfase is het voorsnog noodzakelijk gebruik te maken van in-vivo experimenten. Het is belangrijk om de farmacokinetiek (PK) van deze teststoffen te bepalen in relatie tot de voorgestelde behandelingsroute en werkwijze in een intact levend organisme. De afgelopen jaren zien wij een sterke toename in de ontwikkeling van biologicals. Biologicals is een verzamelnaam voor potentiële nieuwe farmaca die geheel of gedeeltelijk zijn ontwikkeld uit of gericht op biologische bronnen (antilichamen, eiwitten, oligonucleotides, DNA en RNA modifiers, virale vectoren etc.). Recente wetenschappelijke publicaties tonen de potentie aan van biologicals als geneesmiddel tegen verscheidene ziektes van onder andere het centraal zenuwstelsel (Mazur et al, 2019). Een goed voorbeeld is het geneesmiddel Spinraza, een biological goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) tegen alle vormen van spinal muscular atrophy (SMA)(Prakash et al 2017). Voor het onderzoek tot het ontwikkelen van dergelijke geneesmiddelen wordt vaak de deelname van gespecialiseerde en ervaren bedrijven, zogenaamde **5.1 lid2h** gevraagd. Als **5.1 lid2h** zien wij de vraag naar onderzoek gericht op deze biologicals sterk toenemen.

De uit te voeren experimenten zijn bedoeld om voor onze klanten gegevens te genereren waarmee zij een selectie kunnen maken welk biological mogelijk tot verdere ontwikkeling in de klinische fase kan komen op basis van het distributie-profiel en eventueel op basis van een het farmacologisch profiel. Biologicals komen moeilijk over de bloed-hersenbarrière (BHB), en dienen daarom rechtstreeks of indirect via aangelegen compartimenten in de hersenen terecht te komen of te diffunderen. Voor biologicals wordt daarom in het onderzoek gebruik gemaakt van verschillende toedieningsroutes. Hoofdzakelijk zal gebruik worden gemaakt van intracraniale (ICV), of intrathecale (IT), of Intra Cisterna Magna (ICM) toediening en soms intra nasale toediening. Hoewel dit geen preferentiële toedieningsroutes in de kliniek zijn, wordt het eerdergenoemde Spinraza bij de mens intrathecaal toegediend. Een vergelijking met systemische toediening in dit stadium zou hiervan ook de mogelijke toepasbaarheid in de kliniek kunnen aantonen. Verscheidene onderzoeken hebben wel aangetoond dat bijvoorbeeld antisense oligonucleotiden via systemische administratie in effectieve doses in de hersenen kunnen komen. De systemische dosis moet dan wel 100 keer hoger zijn dan de ICV-dosis (Silva et al., 2020), wat het risico op toxiciteit aanzienlijk vergroot. Deze benadering lijkt momenteel minder geschikt, maar zullen dus ook moeten worden onderzocht. Er wordt momenteel bijvoorbeeld gekeken naar nanopartikels die de biologicals over de BBB moeten transporteren. Andere klinische studies maken gebruik van directe injecties van biologicals in specifieke hersengebieden met behulp van een MRI-begeleide injectietechniek. Het bedrijf Renishaw heeft deze techniek ontwikkeld om bij mensen zo stoffen af te kunnen leveren die niet over de BHB komen. Voorsnog wordt in de kliniek de intrathecale administratie route het meest, met succes, gebruikt (Miller et al, 2013).

De informatie die uit deze experimenten wordt afgeleid, wordt gebruikt om de voorkeurs kandidaat, toedieningsroute en dosis te selecteren voor verder (pre-)klinisch onderzoek. Ongeschikte kandidaat moleculen (die hun doel niet bereiken) worden uitgesloten van verdere ontwikkeling. Dit zal op zijn beurt het aantal dieren verminderen (wettelijke verplichting Wet Op Dierproeven) dat in toekomstige preklinische onderzoeken (wettelijk verplichte veiligheid-studies voor markttoelating) zal moeten worden ingezet. Het pre-klinisch onderzoek dat wij uitvoeren kan daarom onderdeel worden van een wettelijk verplicht pakket om deze stoffen verder in de klinische fase te testen. De resultaten zullen dan worden gebruikt voor het IND-rapport (IND= Investigational New Drug) om goedkeuring te krijgen voor verder first-in-human onderzoek.

In de klinische fase, is er een ethische plicht om mensen die als proefpersoon meewerken aan klinisch onderzoek te beschermen tegen vermijdbare schade of lijden. Om die reden eisen medisch-ethische commissies solide data uit pre-klinisch onderzoek voordat ze een klinische proef met een experimenteel geneesmiddel toestaan. Dergelijke pre-klinische data kunnen in veel gevallen niet geproduceerd worden zonder gebruikmaking van dieren. Er zijn nog geen robuuste niet-dierlijke modellen die onverwachte neveneffecten van experimentele geneesmiddelen tegen ziektes van het centraal zenuwstelsel kunnen

voorspellen. De Europese richtlijnen verplichten daarom dat geneesmiddelen voor humaan gebruik worden getest in proefdieren. Hoewel het huidige onderzoek hier niet direct onder valt, is het wel een belangrijke milestone in de voorbereidende fase van het klinisch onderzoek en wordt het regelmatig gebruikt als relevant onderdeel van een aanvraag voor klinisch onderzoek.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

De hoofddoelstelling van de onderzoeken die in deze projectaanvraag worden beschreven is het bepalen van de distributie van biologicals in intacte modelorganismen (rat en muis). Daarnaast worden indien mogelijk farmacologie effecten van de biologicals bepaald. Pharmacokinetics (PK) en pharmacodynamics (PD) van het biological worden vastgesteld met als doel het verkrijgen van relevante kennis (over dosis, toedieningsroute en target engagement) voor een goede translatie naar de kliniek en de daar behandelde ziektes mogelijk te maken.

Het onderzoek is in eerste instantie gericht op geneesmiddelen tegen ziektes van het centraal zenuwstelsel. Aangezien deze ziektes de bloed hersenbarrière kunnen aantasten is het in bepaalde gevallen noodzakelijk om gebruik te maken van transgene of chemisch geïnduceerde diersystemen voor deze ziektes. De gegenereerde informatie zal worden gebruikt voor de verdere ontwikkeling en toekomstige registratie van het te testen biological.

Haalbaarheid:

Om het onderzoek te kunnen uitvoeren is het van belang dat de faciliteit niet alleen voldoet aan de wet op de dierproeven maar ook aan aanpalende wet- en regelgeving zoals het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013, de Opiumwet en Regulation (EC) 1069/2009 betreffende dierlijke bijproducten. Hiervoor zijn passende vergunningen of ontheffingen aanwezig.

De vergunninghouder is een Nederlandse 5.1 lid2h van de in de 5.1 lid2h . Als internationaal opererende 5.1 lid2h heeft het bedrijf in Nederland een breed scala aan expertises van belang voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Klanten zijn wereldwijd farmaceutische, chemische en agrochemische bedrijven. De faciliteiten zijn AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) geaccrediteerd.

Binnen onze instelling hebben we uitgebreide ervaring met microchirurgie in knaagdieren en in de verschillende complexe toedieningsroutes (zoals IT, ICV en ICM). Deze ervaring is van belang om de vraagstelling, of de te onderzoeken biologicals voldoende in het doelorgaan komen via bovengenoemde administratie routes, te kunnen beantwoorden.

De onderzoekers hebben ruime ervaring in verschillende aspecten van geneesmiddelen ontwikkeling en kunnen daarom klanten deskundig advies geven over de vereiste onderzoeken, inclusief het ontwerp en de uitvoering van de voorgestelde onderzoeken, en de interpretatie van de resultaten. De biotechnici die de handelingen uitvoeren zijn bevoegd en bekwaam om deze uit te voeren. De experimenten zijn van relatief korte duur en het is daarom haalbaar meerdere studies uit te voeren binnen de maximale termijn van 5 jaar dat een aanvraag geldig is.

3.3 Belang

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

Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van goedwerkende klinisch toepasbare biologicals. Biologicals zijn een nieuwe brede klasse geneesmiddelen met een veelbelovend potentieel. Met name voor de behandeling van aandoeningen waar juist klassieke middelen (chemisch gesynthetiseerde) te kort schieten, zoals bij neurodegeneratieve stoornissen en genetische aandoeningen blijken biologicals bijzonder effectief te zijn. Op basis van de verkregen informatie kan inzicht worden verkregen in de biodistributie, farmacokinetische (en farmacodynamische) effecten van deze klasse van geneesmiddelen, in door de European Medicines Evaluation Agency (EMA) en de Food and Drug Administration (FDA) erkende onderzoeksmodellen. Voor deze doeleinden (een eerste stap in de ontwikkeling van effectieve en veilige behandelingen van ziekten bij de mens) wordt het gebruik van dieren, als maatschappelijk (en soms deels wettelijk) relevant beschouwd. Bovendien zal het uitvoeren van deze onderzoeken in kleine knaagdieren het gebruik van (grotere) dieren in het latere ontwikkelingsproces verminderen. Zoals eerder vermeld wordt het onderzoek uitgevoerd in opdracht van klanten. Dit zijn bedrijven bezig met ontwikkeling van de biologics. Deze klanten zijn directe stakeholders in het voorgestelde onderzoek. Daarnaast zijn patiënten en verzorgers indirecte stakeholders, aangezien zij belang hebben bij de ontwikkeling van geneesmiddelen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

De klant benaderd ons met een voorstel om in vivo de biodistributie van hun biological te bepalen en zo het product eventueel aan te merken als een toekomstig klinische kandidaat molecuul. Een dergelijk voorstel wordt gedaan nadat uit in vitro en eventueel uit in-vivo studies is gebleken dat het biological target engagement aangaat. De biologicals worden met behulp van computational biology eerst virtueel getest op effectiviteit. Vervolgens worden met in vitro studies, meestal cel assays, de "virtueel" effectieve stoffen verder getest. Op basis van deze in vitro en eventueel reeds uitgevoerde in vivo testen zal de klant beslissen de kandidaat moleculen te testen om de biodistributie te bepalen. In overleg met de klant wordt gekeken in welke fase en biological zich bevindt en of binnen de organisatie andere mogelijkheden zijn om de biologicals verder te testen voordat het in het proefdier wordt getest. Het is vooralsnog niet mogelijk om metabole en clearance (nier/lever) effecten van het intacte organisme na te bootsen. Tevens bestaan er nog geen goede in vitro modellen voor de Bloed Spinal Barrière en de Bloed Hersen Barrière. Het gebruik van een proefdier blijft daarom noodzakelijk in deze fase van het preklinisch onderzoek. De volgende zaken worden vervolgens met de klant besproken.

- Er wordt besproken welk knaagdier gebruikt gaat worden voor het experiment. De afweging is vaak of de experimenten ook uitgevoerd gaan worden in transgene dieren of een ander diertype. Transgene dieren zijn vaak muizen. Daarnaast wordt er gekeken of eventueel eerder uitgevoerde of toekomstige studies in muis of rat worden gedaan. Dit om resultaten beter met elkaar te kunnen vergelijken.
- **In eerste instantie zal altijd de biological worden getest in gezonde (WT) dieren. Als de stoffen te meten zijn in de doelorganen dan kan ter aanvulling een ziekte model worden gebruikt. Dit wordt dan gedaan om te bekijken of de ziekte invloed heeft op de concentratie van de stof in de doelorganen. Het kan zijn dat de klant reeds de studie heeft uitgevoerd/heeft laten uitvoeren in gezonde dieren en nu aan ons vraagt om hetzelfde experiment uit te willen voeren in een ziekte model.**
- Mocht er een knaagdiermodel (mogelijk transgeen of ziektemodel) worden gebruikt, welk model is dan het meest geschikt. Dit wordt bepaald op basis van het therapeutische gebied en het mogelijke intrinsieke ongerief van het model.
- Wat zijn relevante doelorganen en monsters (type: bijvoorbeeld plasma / CSF / weefsel) om te verzamelen?
- Er wordt besproken welke administratie route of routes relevant zijn. Wanneer sprake is van een vergelijking tussen meerdere routes wordt eerst een pilot uitgevoerd.
- Is een acute dosering voldoende of dient de teststof (sub)chronisch worden toegediend. Is anesthesie vereist voor toediening van de stof en/of bemonstering.

- Beschikbaarheid van andere informatie: aanvullende informatie zoals fysisch-, chemische en/of biologische informatie kan worden verzameld. Dit kan worden gebruikt om te helpen bij het opstellen van een optimale studieopzet en kan dubbel onderzoek voorkomen.
- Vooraf dient bekend te zijn welke analysetechnieken worden gebruikt.
- Als de klant meerdere doseringen wil testen wordt in principe begonnen met de laagste dosering. Vooraf is duidelijk afgesproken dat na iedere dosering wordt bepaald of de volgende dosering wordt ingezet. Eventuele onverwachte negatieve reacties zijn voor ons het beslismoment om de studie stop te zetten. Het is vooraf niet mogelijk om aan te geven om wat voor onverwachte reacties het zou kunnen gaan.
- Welke farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van de stof zijn reeds bekend, op basis van eerder uitgevoerde in vitro testen. (wat is bijvoorbeeld de lokale effectieve concentratie)
- Moet een controlegroep gebruikt worden?
- Het experimentele ontwerp moet de vragen van de klant beantwoorden met inachtneming van de 3V's? Door het toepassen van randomisatie, pilot groepen en een gespreide uitvoering is het mogelijk om tijdig actie te ondernemen wanneer de teststof onverhoopt negatieve effecten heeft op het dierenwelzijn. De strategie na observatie van dergelijke effecten zal afhankelijk zijn van de observatie. De interventie zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot een verfijning of een aanpassing in het aantal experimentele groepen (tijdpunten/doseringen).

De distributie van biologicals van het tijdstip van administratie tot het bereiken van het doelorgaan kan zich manifesteren van enkele uren tot enkele weken na toediening. Wanneer naast de distributie ook wordt gekeken naar farmacodynamische eigenschappen is deze tijdsspanne ook nog afhankelijk van het type molecuul dat wordt onderzocht. Het kan daarom voorkomen dat er experimenten zijn waarbij de dieren tot 4 weken na administratie van het biological worden gevolgd. Om een tijdsrelatie te kunnen genereren tussen het tijdstip van administratie en de concentratie van het biological in het doelorgaan, zullen er verschillende groepen dieren op verschillende tijdstippen worden getermineerd, bv week 1, week 2, week 3 en week 4 na administratie van het biological. De dieren zullen worden getermineerd en weefsel- en vloeistofmonsters zullen worden geanalyseerd op concentraties van het biological en eventueel, als mogelijk, farmacologisch worden beoordeeld door middel van onder meer immunohistochemische behandeling van het weefsel. Het is afhankelijk van het biological hoe lang een experiment uiteindelijk zal duren. Dat de hier beschreven aanpak succesvol is bij het verkrijgen van informatie over biodistributie is onder andere beschreven in Mazur et. al. 2019.

Op basis van de beschikbare informatie wordt een **uiteindelijk** een passend studieplan afgesproken met de klant, dat op basis van de wet op de dierproeven (art 10.1.3) wordt getoetst door de instantie voor dierenwelzijn.

De onderzoeker zal de IVD in het gehele proces raadplegen over het gevraagde studie ontwerp van de klant. Uiteindelijk is het advies van de IVD doorslaggevend of een studie kan worden uitgevoerd of moet worden aangepast. De klant beschrijft zijn wensen en de onderzoeker kijkt met de IVD of deze past binnen de vergunning. Zo niet dan zal de onderzoeker de vraag van de klant afwijzen of aangeven op basis van de vergunning hoe een studie kan worden uitgevoerd. Mocht dit nieuwe design niet passen bij de wens van de klant dan zal deze zijn verzoek bij een andere moeten neerleggen.

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

De opzet van een experiment wordt aan de hand van de volgende hoofdpunten vastgesteld:

In het kort omvat het voorgestelde project de volgende onderdelen:

1. Gebruik van wild-type en/of (transgene-) ziektemodel dieren (ratten, muizen)
2. Het toedienen van teststof(fen) via verschillende relevante toedieningsroutes
3. Op vooraf bepaalde tijdstippen zullen de dieren worden getermineerd.
4. Bepaling van de toegediende stof en/of (ziekte-gerelateerde) relevante biomarkers in verzamelde vloeistof(fen) en weefselmonsters

Ad 1) Mocht er een ziekte model beschikbaar zijn dan wordt dit model meestal vergeleken met een wildtype dier. Dit houdt in dat er twee groepen per dosering zullen worden ingezet. Mocht het mogelijk zijn om ook farmacologisch onderzoek te kunnen uitvoeren dan is het van belang dat er een controlegroep wordt meegenomen die geen actieve stof krijgt toegediend.

Ad 2) Eerder is al aangegeven dat het kan voorkomen dat er meerdere toedieningsroutes kunnen worden vergeleken. Een andere opzet kan zijn dat een acute dosering wordt vergeleken met een (sub)-chronische dosering van het biological. De toediening zal onder een kortstondig anesthesie worden toegediend. Mocht gedurende het gehele experiment bloedmonster moeten worden afgenomen dan wordt er een jugularis katheter vooraf ingebracht.

Ad 3) De distributie van biologicals van het tijdstip van administratie tot het bereiken van de hersenen/hersencellen kan zich manifesteren van enkele uren tot enkele weken. Het kan daarom voorkomen dat er experimenten zijn waarbij de dieren tot 4 weken na administratie van het biological worden gevolgd. Om een tijdsrelatie te kunnen genereren tussen het tijdstip van administratie en de concentratie van het biological in het doelorgaan, zullen er verschillende groepen dieren op verschillende tijdstippen worden getermineerd voor monsterverzameling (zie hierboven). Mocht het nodig zijn meerdere bloedmonsters tijdens af te nemen voor het moment van termineren, dan kan dit via een jugularis katheter.

Ad 4) De weefsel- en vloeistofmonsters zullen worden geanalyseerd op concentraties van het biological en eventueel, als mogelijk, farmacologisch worden beoordeeld door middel van onder meer immunohistochemische analyse van het weefsel. Het is afhankelijk van de halfwaardetijd en andere fysisch chemische eigenschappen van het biological hoe lang een experiment uiteindelijk zal duren.

De technische uitvoering van de onderzoeken wordt beschreven in Standard Operating Procedures (o.a. pre- en post-operatieve zorg, handling in case of discomfort, general animal welfare, harvesting blood, CSF, brain and other tissues, animal discomfort and human end points, animal handling and injection techniques).

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

Het voorgestelde in vivo onderzoek bestaat uit twee verschillende fasen:

- Acclimatisatiefase: dieren zullen gewend raken aan hun omgeving, voeding enz., Wat zowel het dierenwelzijn als reproduceerbare experimentele resultaten bevordert.
- Testfase: Teststoffen, vehicle en, indien nodig, positieve en/of negatieve controlestoffen worden toegediend via relevante toedieningsroutes, gevolgd door klinische observaties, en afname van bloed en optioneel andere lichaamsvloeistoffen, of organen/weefsels voor latere analyse na euthanasie (bijlage IV, in de EU-Richtlijn 2010/63/EU)

Beslisboom:

Extern door klant:

- Target en test-stof worden geïdentificeerd (eventueel ontworpen), vaak worden meerdere kandidaat stoffen gemaakt
- In-vitro testen bepalen of test-stof en target een interactie aangaan, wanneer er een relevante biomarker bekend is kan de effectieve locale concentratie worden bepaald
- Aanvullende testen kunnen uitwijzen of er specifieke eigenschappen zijn die interactie tussen target en test-stof kunnen verbeteren
- Vraagstelling: bereikt test-stof wel het relevante doelorgaan in de juiste concentratie en blijft de concentratie laag genoeg in andere delen van een intact organisme
- Kandidaat selectie en back-up

Intern (de klant heeft besloten dat een in vivo distributie studie de meest voor de hand liggende vervolg stap is):

- Alleen distributie of ook farmacologie, zo ja welke biomarker
- Toedieningsroutes en doseringen: wat is noodzakelijk

- Pilot studie met 1 toedieningsroute / dosering
- Wel of geen onverwachte effecten?
- Check kortste tijdstip-laagste dosering
- Wel of geen onverwachte effecten?
- Check langste tijdstip-laagste dosering
- Wel of geen onverwachte effecten?
- Check kortste tijdstip-hoogste dosering
- Wel of geen onverwachte effecten?
- Check langste tijdstip-hoogste dosering
- Verzamel monsters tussenliggende tijdstippen en doseringen

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologische in muizen en ratten
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

5.1 lid2f

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

5.1 lid2h

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologics

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Experimentele aanpak

Dit onderzoek wordt uitgevoerd om de in vivo informatie over de biologische distributie/kinetiek en eventueel farmacodynamiek van biologics te verkrijgen. Deze informatie wordt gebruikt om de selectie van kandidaten te ondersteunen voor verdere ontwikkeling tot een geneesmiddel voor humaan gebruik. De fundamentele kinetische gegevens die in deze onderzoeken worden bepaald, zullen ook informatie verschaffen over de mogelijkheid van ophoping van het biological in andere weefsels en/of organen dan het doelorgaan (meestal het centraal zenuwstelsel).

Het biological wordt toegediend aan het dier via één administratieroute, waaronder intracerebroventricular (ICV), of intrathecaal (IT), of intra cisterna magna (ICM) toediening. De toedieningsroute en dosering worden bepaald door het therapeutische doelgebied, de eigenschappen van het biological en eventuele in vitro testen die voorafgaand aan de in vivo studie zijn uitgevoerd. Naast de test stof wordt eventueel nog een controle stof en/of vehicle toegediend.

Na administratie zal het gedrag van het dier worden beoordeeld. Het kan zijn dat de toediening van de stof tot verandering in locomotor gedrag van het dier kan leiden. Dit kan gebeuren door eventuele schade aan de zenuwen in de ruggengraat of als een neveneffect van de toegediende stof. Verdere gedragsmetingen zullen niet worden uitgevoerd. Er worden op specifieke tijdstippen na toediening weefselmonsters verzameld na terminatie.

Met behulp van toepasselijke analysemethoden worden de biodistributie en eventueel farmacologie van de toegediende biological onderzocht.

Primaire uitkomstparameters

- De biodistributie van het biological naar het doelorgaan en andere organen/weefsels na toediening
- De farmacologie van het biological

De biodistributie kan bepaald worden door de concentratie (kwantitatief) of de aanwezigheid (kwalitatief) van het biological in de verzamelde monsters te bepalen. Daarnaast zullen de farmacodynamische effecten gemeten kunnen worden door het bepalen van relevante intracellulaire en extracellulaire biomarkers, en histologie (bijv met behulp van immunohistochemie) van weefsel.

Door uit één enkel dier meerdere uitkomstparameters te verzamelen over biodistributie en de effecten, vermindert het aantal proefdieren dat nodig is in de preklinische fase. Deze strategie biedt tevens het voordeel dat de aan elkaar verbonden data (uit hetzelfde dier) betere informatie levert dan wanneer de data uit verschillende dieren zouden worden verzameld.

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

Tijdens het onderzoek kunnen de volgende handelingen worden uitgevoerd:

- Acclimatisatiefase:

Dieren wordt de mogelijkheid gegeven gewend te raken aan hun omgeving, voeding enz., Wat zowel het dierenwelzijn als de reproduceerbaarheid van experimentele resultaten bevordert. De acclimatisatiefase is minimaal 7 dagen.

- Voedselrestrictie:

Het kan in een enkel geval voorkomen dat het van belang is de dieren te onthouden van voedsel. Dit gebeurt alleen als is aangetoond dat dit (wetenschappelijk) noodzakelijk is voor uitkomst van het onderzoek. Hierbij worden de richtlijnen aangehouden van het NCad (Uitgangspunten voor gecontroleerde vocht- en voedselinname in het neurocognitieve onderzoek vanuit het perspectief van de 3 V's).

- Toediening van biological, vehicle, of referentiestof:

Het individuele dier wordt één of meerdere keren (max. 10 keer over een periode van max. twee maanden) volgens 1 toedieningsroute een dosering van het biological (of controle, of vehicle) toegediend. De volgende administratieroutes kunnen onder andere worden gebruikt:

- Onverdoofd: intraperitoneaal, subcutaan, intramusculair, oraal, intraveneus en intra-nasaal.
- Onder anesthesie: intracerebroventriculair, intracerebraal, intrathecaal, toedieningen in specifieke organen (zoals bijvoorbeeld intracardiaal)

Waar van toepassing worden de richtlijnen voor administratie uit "Handboek proefdierkunde" door L.F.M. van Zutphen (2009) gehanteerd of die uit Diehl *et al* (journal of applied toxicology (2001) 21:15-23). Toedieningstechnieken worden uitgevoerd volgens gestandaardiseerde en getrainde werkinstructies.

Klinische observaties

Voor en/of na administratie van het biological worden de dieren standaard geobserveerd. Hierbij wordt gekeken naar zowel algemene klinische verschijnselen die op verminderd welzijn kunnen duiden als op specifiek gedrag om de effecten van de toediening als de stof zelf te evalueren. Het gaat hierbij specifiek om motorische/bewegings verandering (bijvoorbeeld toe of afname van beweging in CNS gerelateerde modellen). De frequentie van observatie en welk gedrag wordt geobserveerd is afhankelijk van het doel van het experiment, en de te eventueel te verwachten verandering in gedrag (SOP's: o.a. handling in case of discomfort, general animal welfare, harvesting blood, CSF, brain and other tissues, animal discomfort and human end points, animal handling and injection techniques).

Bloedmonster verzameling

Indien nodig kunnen in de periode na toediening bloedmonsters worden verzameld om farmacokinetische en farmacodynamische parameters te bestuderen. Meestal zullen deze monsters worden verzameld via de staartvene, of wanneer dat niet mogelijk is via een van de aangezichtsvena bij de muis. In specifieke gevallen kan het meerwaarde hebben als de dieren onder anesthesie zijn, en er meerdere bloedmonsters moeten worden verzameld, een jugulariskatheter te plaatsen voor bloedmonster verzameling. De afname van bloedmonsters is beperkt tot maximaal 8 samples van in totaal 10% van het totaal bloedvolume per 24 uur en tot een max van 20% van het totaal bloedvolume in 24 uur. **Als leidraad is gekeken naar Diehl, deze geeft in tabel 4 aan dat bij meerdere monsternames tot 20 % kan worden afgenomen in 24h met 3 weken herstel. In ons geval zal er vanwege de experimentele opzet met verzamelen van organen meestal sprake**

zijn van termineren in plaats van herstel. Vanwege de algemene langere aanwezigheid van de biologicals zullen we echter meestal over een langere periode dan 24 uur bemonsteren, daarbij blijft de 20 % wel als bovengrens behouden. Over het algemeen richten wij ons op een maximum van 10% van het totaal bloedvolume, wanneer dit wordt overschreden wordt met de klant gesproken over de noodzaak van grotere volumina. Wanneer deze noodzaak aantoonbaar is, is 20% de uiteindelijke bovengrens. Boven de 10% wordt in ieder geval ook nog vloeistof therapie toegepast volgens interne procedures. (Gebaseerd op Diehl *et al* (journal of applied toxicology (2001) 21:15-23)).

Verzameling cerebrospinale vloeistof

Indien nodig kunnen in de periode na toediening ook nog cerebrospinale vloeistof (CSF) monsters worden verzameld om farmacokinetische en farmacodynamische parameters te bestuderen. In specifieke gevallen kan het meerwaarde hebben als de dieren onder anesthesie zijn, en er meerdere CSF-monsters moeten worden verzameld, een katheter te plaatsen in de cisterna magna voor CSF-collectie. De afname van CSF monsters is beperkt tot 4 monsters van 7-10ul van een muis en 8 monsters van 10-20ul van een rat per 24 uur.

Terminatie

Aan het eind van het experiment zullen de dieren onder anesthesie worden getermineerd op een wijze in overeenstemming met bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Afhankelijk van de vraag worden na terminatie monsters verzameld van de verschillende weefsels en organen (SOP: harvesting blood, CSF, brain and other tissues).

Referentie: RICHTLIJN 2010/63/EU VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

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

Het aantal dieren dat nodig is voor een experiment is afhankelijk van de vraagstelling en de uiteindelijk te bepalen uitkomst parameter(s). De groepsaantallen worden per studie vastgesteld doormiddel van een power analyse, deze is afhankelijk van de verwachte effectgrootte en variatie in de data. Het is ook mogelijk een pilot studie uit te voeren en met de uitkomst hiervan het aantal dieren te berekenen voor een volledige studie. Het streven is om betrouwbare resultaten te vinden met gebruik van het minst mogelijke aantal dieren per groep. Het aantal groepen in een experiment kan worden geminimaliseerd door het studie ontwerp goed op te zetten:

- Tijdstippen goed kiezen, zodat er zo min mogelijk monsters hoeven worden verzameld, maar wel alle relevante tijdstippen meegenomen worden op basis van kennis over de werking van de biological en het moleculaire target
- Goede randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties voor de groepen, waardoor bij eventuele negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig ingegrepen kan worden en eventueel de experimentele opzet herzien.

Voor het inschatten van de groeps grootte worden bepaalde richtlijnen gehanteerd om het aantal benodigde dieren in te schatten, gebaseerd op onze ervaring met DMPK-screening (Drug Metabolism and Pharmacokinetics) in knaagdieren. Voor studies naar de biodistributie van een biological zijn minimaal 4 dieren per groep nodig. Wanneer er ook gekeken wordt naar (secundaire) biomarkers zal de groeps grootte meestal variëren tussen de 5 en 10 dieren. Wanneer er veel plasma of CSF moet worden verzameld van muizen kan de groeps grootte oplopen tot 16 dieren. Dit vanwege de kleinere totaal volumes die beschikbaar zijn in de dieren, maar mogelijk wel nodig zijn voor de verschillende analyse(s).

B. De dieren

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

Diersoorten

Voor de experimenten zullen muizen of ratten gebruikt worden. Afhankelijk van de vraagstelling worden wildtype dieren of dieren van (transgene) diermodellen van een ziekte gebruikt. Bij het gebruik van (transgene) diermodellen van een ziekte mag het cumulatieve (intrinsieke + experiment gerelateerd)

ongerief niet hoger zijn dan het ongerief gespecificeerd in sectie K van deze bijlage. Voorbeelden van relevante diermodellen: o.a. ziektes van Parkinson, Alzheimer en Huntington. De te gebruiken modellen zijn allen commercieel verkrijgbaar en er is voldoende kennis (literatuur) om het intrinsieke ongerief in te kunnen schatten en/of passende handelingen te definiëren om het welzijn van de dieren te kunnen ondersteunen.

Ziektemodellen worden gebruikt om verschillen te kunnen ondervangen tussen de kinetiek en eventueel de farmacologie van biologicals in dieren met een normale fysiologische status en dieren met een door een ziekte veranderende fysiologische status. Er kan bijvoorbeeld als gevolg van een neurologische aandoening een verandering in het functioneren van de bloed-hersenbarrière optreden. Een goed voorbeeld van een dergelijke verandering is bekend bij de ziekte Multiple Scleroses. De bloedhersen barrière raakt door de ziekte "lek". Stoffen die normaal tegengehouden worden kunnen dan makkelijker de hersenen in komen, zo ook geneesmiddelen. Het is dus van belang om de kinetiek uiteindelijk in het juiste model te kunnen testen om overdosering te kunnen voorkomen. Helaas zijn er niet voor alle hersenziektes goede modellen voorhanden. De ziektes waar wij op dit moment hoofdzakelijk naar kijken zijn neurodegeneratieve ziektes, zoals de ziekte van Parkinson, Alzheimer en de ziekte van Huntington. De door ons veel gebruikte ziekte modellen zijn hieronder kort beschreven (mochten in de toekomst andere modellen worden toegepast, dan zullen deze aan de vergunning worden toegevoegd op basis van een melding (wanneer geen effect op ongerief) of wijziging (wanneer het ongerief hoger is dan vergund):

- 6-OHDA Parkinson model; Dit model is een chemisch geïnduceerd Parkinson model. Alle ziekte kenmerken zijn in dit model terug te vinden. Een belangrijke welzijn criterium dat moet worden bijgehouden is het gewicht van de dieren. De grens voor muizen is dat een gewichtsverlies van meer dan 20% niet aanvaardbaar is om het experiment voort te zetten. Bij ratten is dit bij meer dan 15% gewichtsverlies. Goede biomarkers om het verloop van de ziekte en behandeling te kunnen volgen zijn bijvoorbeeld Dopamine en DOPAC. Verder kan er gekeken worden naar TH-kleuring
- R6/2 en Q175, transgene Huntington modellen. Dieren vertonen na 5 maanden ziekteverschijnselen en zullen vaak niet ouder worden dan 8 maanden. Goede biomarkers zijn Dopamine, Kynunerine en metaboliëten.
- TG2576, P301L en S, 5xFAD, transgene Alzheimermodellen. Bij deze dieren komt zowel hypo als hyper locomotie voor, wanneer dit het dier belemmert te eten/drinken/rusten is dit een humaan eindpunt. Daarnaast zijn nog andere eindpunten beschreven in de controle lijsten voor dit model. Goede biomarkers zijn Tau en a-Beta.

De diermodellen die wij gebruiken zijn, op het 6-OHDA model na, aangekocht. Dit zijn de transgene dieren (R6/2, Q175, TG2576, P301L en P301S, 5xFAD). Het 6-OHDA model is een model dat wij in onze faciliteit genereren. Door 6-OHDA te injecteren in een bepaald hersengebied (Striatum of de mediale forebrain bundle) ontstaat er een (partiele) laesie van de dopminerige neuronen. De dieren kunnen gewicht verliezen en zullen meer geneigd zijn een bepaalde kant te willen op draaien. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard. Ze kunnen maandenlang worden gebruikt. Dit gebeurt echter niet bij ons omdat de doelorganen na de proef nodig zijn.

Naast de standaard controle lijst voor dierenwelzijn zijn voor deze modellen specifieke lijsten met symptomen opgesteld die bepalen welke mate van ongerief de dieren ondervinden, en dus of een eventueel humaan eindpunt is bereikt op basis van matig overstijgend ongerief.

Eventuele gedragsobservaties zullen zich beperken tot bewegingsverstoringen. We kunnen kijken naar afwijkend motorisch gedrag of naar bijvoorbeeld hyper- of hypo locomotor gedrag.

Geslacht en levensstadium

Bij het bespreken van de studie opbouw wordt altijd meegenomen dat het in het belang van het onderzoek kan zijn dat de studie wordt uitgevoerd in zowel mannelijke als vrouwelijke dieren. Het is natuurlijk afhankelijk van de vergelijkbaarheid met eventueel voorafgaand uitgevoerde in vivo studies of opvolgende in vivo studies. De klant zal in dat geval moeten aangeven dat een specifiek geslacht en leeftijd passender is in het totale ontwikkelingsstraject. We zien dat het merendeel van de gebruikte dieren nog steeds volwassen

mannelijke dieren zijn. Het kan ook gebeuren dat er verouderde dieren worden ingezet om veroudering gerelateerde ziektes te bestuderen, of juist pasgeboren dieren wanneer het gaat om een genetische afwijking die vanaf de eerste levensdagen moet worden bestreden met een passende therapie. In het intakeformulier voor een studie (study information data sheet kortweg SIDS) wordt de klant specifiek gevraagd de keuze voor het diertype, leeftijd en geslacht te motiveren.

Herkomst

Dieren zullen worden verkregen van erkende instellingen voor het fokken van proefdieren.

Geschatte aantallen

Het aantal dieren dat gebruikt wordt per studie is afhankelijk van de soort monsters die verzameld worden en het doel van de studie. Wanneer terminale monsters worden verzameld op verschillende tijdstippen zijn meer dieren nodig dan bij studies waar ook het mogelijk is monsters in serie uit de nog levende dieren te verzamelen.

Geschatte aantallen voor terminale sample verzameling

- 10-12 studies op jaarbasis, gebaseerd op exploratieve gesprekken met klanten en vraag naar vergelijkbare studies met kleine (synthetische) moleculen.
- 3-5 experimentele groepen per studie (bijvoorbeeld: negatieve controle (vehicle), positieve controle en 3 doseringen)
- 6-8 tijdstippen dit is erg afhankelijk van de kennis over de stabiliteit van het molecuul en de interactie met het moleculaire target, deze bepalen de totale tijdsduur van experimenten. Meestal worden 4-6 monsters genomen rond de te verwachten tijd van maximale concentratie (Tmax) en een aantal monsters om ook de afname van de concentratie goed te kunnen bepalen.
- 3-16 dieren per tijdstippen, zie onder A) bepaling groepsomvang

De geschatte benodigde hoeveelheid proefdieren op jaarbasis voor deze studies zal, gebaseerd op de gemiddelden van de bovenstaande waarden (gemiddelde uitgaande van de mogelijkheid om voldoende monster volume te verzamelen per dier) $11 \text{ (studies)} \times 4 \text{ (groepen)} \times 7 \text{ (tijdstippen)} \times 8 \text{ (dieren per groep)} = 2464$ zijn.

Ervan uitgaande dat het mogelijk is op basis van goed studieontwerp het aantal dieren te beperken, willen wij voor de looptijd van 5 jaar daarom een totaal van 12.000 dieren aanvragen voor deze vergunning. Aangezien de meeste (genetische) diertypen zijn opgezet in muizen (en voor vergelijkbaarheid dus ook studies waarbij het model niet actief wordt ingezet), is de verwachting dat de verdeling 9000 muizen en 3000 ratten zal zijn.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

De vergunninghouder is actief betrokken bij het Nederlandse 3R-research centrum en heeft regelmatig contact met wereldwijde regelgevende instanties en het FELASA netwerk (Federation of European Lab Animal Science).

In het licht van de NCad-richtlijn 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek' worden studieontwerpen regelmatig herzien (in combinatie met veranderende richtlijnen of aanbevelingen) en op ad-hoc basis (in samenwerking met de klant) om beschikbare verfijningen op te nemen, om het aantal dieren te minimaliseren of de ernst

van het ongemak te verminderen. Het bedrijf is actief betrokken bij sector overschrijdende initiatieven, gericht op toepassen van de 3V's.

Vervanging

Voordat het biological bij ons getest zal worden, is deze al gescreend in in vitro testen voor target engagement, werkzaamheid en cyto-toxiciteit. Alleen biologicals die in in vitro testen veelbelovend zijn, worden ingezet in dierproeven. Het onderzoeken van een biological in een dier stelt de klant in staat informatie te verkrijgen over de distributie (en soms ook werking) van het biological in een intact organisme en eventuele off-target effecten en toxiciteit. Deze informatie kan vooralsnog niet verzameld worden met proefdiervrije methoden.

Vermindering

Tijdens het opstellen van het experimentele ontwerp zal wordt gestreefd naar het verzamelen van voldoende informatie over de distributie (en werking) van het biological met zo min mogelijk dieren. Om dit te bereiken zullen we:

- onze kennis van DMPK-screening studies in knaagdieren gebruiken om de juiste minimale groepsgrootte te bepalen. Indien nodig gebruiken we de effectgrootte, variatie en/of andere relevante informatie over het biological en de te bepalen farmacologische parameters om de groepsaantallen te bepalen op basis van een poweranalyse.
- door het eventueel uitvoeren van een pilot studie om op basis van de verkregen resultaten de uiteindelijke minimale groepsgrootte te berekenen
- door de dieren goed over de experimentele groepen te verdelen en tijdstippen zo te kiezen dat eventuele uitval opgevangen kan worden, zonder dat we monsters missen voor bepaalde tijdstippen.
- door in het experimenteel ontwerp randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties toe te passen voor de groepen, is het mogelijk negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig te signaleren en in te grijpen en/of de experimentele opzet herzien.

Waar mogelijk worden meerdere bloedmonsters uit een enkel dier verzameld, dit zou voor een verdere vermindering van het aantal benodigde dieren zorgen. In alle gevallen zal bij het verzamelen van de monsters worden gezorgd dat er zoveel mogelijk relevant materiaal wordt verzameld, zodat experimenten met additionele dieren kunnen worden voorkomen.

Verfijning

- Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de klant gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen hiervoor wordt wederom gebruik gemaakt van de study information data sheet (SIDS). Dat geldt zowel voor informatie betreffende de mogelijke targets en eventueel eerder geobserveerde bijwerkingen, als de kwaliteitscontrole van de test stof. Verder wordt gevraagd om informatie aangaande doseringsroutes en doses. Ook wordt gevraagd naar een onderbouwing van het gekozen diersmodel.
- Het risico op technische uitdagingen wordt geminimaliseerd door de experimentele handelingen uit te laten voeren door goed getrainde medewerkers en met het best beschikbare materiaal. Waar mogelijk proberen we in overleg met de klant of het mogelijk is te kiezen voor een alternatieve (seriële) bemonsteringstechniek (jugularis of CSF canulatie).
- Welzijnsbewaking: in alle gevallen zullen dieren voor een in het experimentele protocol vastgelegde periode(s) worden geobserveerd, om mogelijke signalen van ongerief op te kunnen vangen. Wanneer er sprake is van ongerief kan op basis van door de IvD vastgestelde beslissbomen wordt besloten tot eventueel ingrijpen. Voor diersmodellen worden specifieke beslissbomen opgesteld die rekening houden met mogelijke symptomen die bij het model kunnen voorkomen. De beslissbomen bevatten een lijst van symptomen passend bij het toegepaste diersmodel. Op basis van geobserveerde symptomen en de ernst ervan wordt besloten tot extra observatie, extra zorg of wanneer nodig het toepassen van een humaan eindpunt. De symptomen variëren van bijvoorbeeld slechte vacht verzorging tot epileptiforme aanvallen.
- Extra zorg: er wordt voor gezorgd dat er kooiverrijking wordt aangeboden (bijvoorbeeld speelartikelen en schuilplaatsen). Een verdere verfijning is het uitvoeren van de zogenaamde pamperecare procedure, waarbij de dieren extra ondersteuning kunnen krijgen in de vorm van warmte, voeding of vocht, waar dit nodig is.

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

In het geval dat een dier onverwachte tekenen van een bijwerking vertoont die duiden op pijn, lijden of angst, zal onmiddellijk advies van een dierenarts worden ingewonnen. Dit kan leiden tot het stopzetten van het betreffende dier op grond van humane eindpunten en eventueel tot stopzetting van de studie.

Pijn, lijden en angst wordt bij de dieren geminimaliseerd door:

- 1) Passende huisvesting met kooiverrijking. Wanneer groepshuisvesting niet mogelijk is door de aanwezigheid van externe delen van canules die kunnen worden aangevreten, maken we gebruik van sociale individuele huisvesting kooien. Deze kooien hebben een geperforeerde perspex scheidingswand die alle interacties behalve fysieke mogelijk maakt voor de dieren. Oppervlakte per dier voldoet aan de Europese richtlijn.
- 2) Gebruik van passende anesthesie en analgesie waar van toepassing.
- 3) Monitoring van gewicht van het dier en andere algemene uiterlijke kenmerken duidend op ongerief in de periode tussen toediening en monster verzameling. Hierbij gebruik makend van bovengenoemde beslisboom (controlelijst voor dierenwelzijn).

Milieueffecten: n.v.t.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Aangezien het gaat om nieuwe potentiële geneesmiddelen is de kans op herhaling zeer klein, navraag bij de klant over eerdere in vivo experimenten met test stof moet de kans verder uitsluiten (study information data sheet). Wanneer gebruik wordt gemaakt van een referentiegroep kan het voorkomen dat gebruik gemaakt wordt van een stof die al eerder getest is in proefdieren, en waar de werking al van bekend is. Herhaling is in dat geval noodzakelijk om het effect van het biological te kunnen vergelijken met een stof met een bekend effect. Waar mogelijk zal het aantal dieren in de referentiegroep minder zijn dan in de experimentele groepen.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

Dieren worden normaal gehuisvest volgens de richtlijnen 2010/63/EU. Wanneer de dieren een katheter, voor bijvoorbeeld bloedafname, hebben gekregen dan worden ze solitair gehuisvest. Dit zal sporadisch voorkomen. Huisvesting vindt in dat geval plaats in de boven beschreven speciale kooien, waarbij dieren wel maximaal interactie kunnen hebben (met uitzondering van fysiek contact).

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Het grootste deel van de experimenten zal bestaan uit administratie van een biological gevolgd door observatie, monster afname en terminatie. Voor de meeste administraties wordt geen pijn verwacht tijdens of na het toedienen.

Bij eventuele invasieve methodes, zoals bij intracraniale toedieningen, zal een passende vorm van analgesie worden toegepast. Anesthesie wordt gebruikt tijdens operaties, voorafgaand aan het euthanaseren van dieren en/of tijdens bloedafname (indien van toepassing voor de procedure). Analgesie kan voor en na de operatie worden gebruikt.

Dierenwelzijn wordt beoordeeld met gevestigde procedures die helpen dierenwelzijn nauwkeurig in te schatten en humane eindpunten op tijd te identificeren. Waar nodig zal pampere care worden toegepast volgens IvD goedgekeurde procedures, om het herstel en welzijn van de dieren na een ingreep of tijdens het experiment te bevorderen. De toegepaste beslisboom (zoals beschreven in het project voorstel) wat betreft opbouw van dosering per stof zal voorkomen dat dat **ernstig** ongerief wordt overschreden. We passen het humaan eindpunt toe als het ongerief dreigt te worden overschreden en er geen verbetering kan worden bewerkstelligd of verwacht.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Welzijnsaantasting kan worden veroorzaakt door het feit dat de stof voor het eerst in intacte organismen wordt getest en dat niet eerder geobserveerde effecten (bijwerkingen) optreden. Op basis van onze ervaringen uit het verleden zijn onze klanten echter zeer goed in staat op basis van informatie van gewonnen in het voortraject om passende doseringen / toedieningsroutes voor hum moleculen voor te stellen. Sporadisch is na een eerste toediening gestopt met experimenteel werk om nader overleg met de klant te hebben over dosering (en toedieningsroute).

Daarnaast kan het zijn dat er negatieve effecten optreden van toediening, bemonstering, operatieve ingreep of fixatie.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De stoffen die worden getest bevinden zich vaak nog in een vroeg stadium van de geneesmiddelen ontwikkeling en zijn daarom vaak nog niet eerder (uitgebreid) in dieren getest. Hierdoor kan het zijn dat er onverwachte negatieve bijwerkingen optreden.

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

Negatieve effecten veroorzaakt door de test stof worden op vier manieren geminimaliseerd:

- 1) Voorafgaand aan het opzetten van het experimentele ontwerp wordt informatie van de klant gevraagd om zoveel mogelijk over de test stof te weten te komen. Dit is inclusief informatie die kan wijzen op het ontstaan van potentieel ongerief bij de dieren. Dit wordt verwerkt in de SIDS (study information data sheet)

- 2) Tijdens de experimenten worden de dieren geobserveerd voor tekenen van ongerief en onbedoelde bijwerkingen. Hierbij wordt het dierenwelzijn ingeschat met behulp van een door de IvD opgestelde beslisboom. Wanneer noodzakelijk en zinvol zal pampere care en/of additionele analgesie worden toegepast.
- 3) In het geval dat er effecten optreden die niet zijn voorzien en/of zijn beschreven in de beslisboom wordt in overleg met de IvD en dierenarts gekeken naar mogelijkheden om het ongerief te verminderen, of indien nodig de dieren te termineren.
- 4) Door een goed experimenteel ontwerp kan ervoor worden gezorgd dat niet alle dieren gelijktijdig worden ingezet bij aanvang van de studie (randomisatie, pilot-experimenten, versprongen toediening).

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Bij de beschreven type studies is de kans op het bereiken van een humaan eindpunt relatief klein. Er is immers al gekeken naar cyto-toxiciteit, moleculen zijn van biologische oorsprong en zullen dus over het algemeen geen heftige immuun response opwekken. Er is bij een aantal type toedieningen wel een risico op het beschadigen van vitale organen (hersenen / ruggengraat / perforatie van de slokdarm). Wanneer dit wordt geconstateerd op basis van symptomen zal een humaan eindpunt worden toegepast. Als punt van verfijning worden deze technieken uiteraard uitgebreid getraind voordat de techniek wordt gebruikt in experimenteel werk.

Wanneer een dier tijdens het experiment pijn en/of ongerief vertoont dat niet past binnen de hieronder aangegeven ongerief classificatie, en er geen verbetering wordt verwacht, wordt het betreffende dier uit humane overwegingen getermineerd. De beslissing voor terminatie als gevolg van het bereiken een humaan eindpunt wordt genomen op basis van door de IvD goedgekeurde beslisboom die is gebaseerd op de OECD afgegeven richtlijnen ENV/JM/MOMO/2000/7.

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

Het verwachte percentage van dieren dat deze criteria haalt is minder dan 5%

K. Classificatie van ongerief

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

Afhankelijk van de onderzoeksopzet zal het ongerief licht of matig zijn, **maar het zou kunnen voorkomen dat het cumulatieve ongerief van de verschillende handeling het matig ongerief overstijgen:**

- Het ongerief zal licht zijn, wanneer gebruik wordt gemaakt van gezonde dieren in combinatie met toedieningstechnieken waarbij geen anesthesie hoeft te worden toegepast.
- Wanneer voor de toediening anesthesie nodig is, zal vanwege het bijkomen uit de anesthesie het ongerief worden ingeschat op matig. Daarnaast kan het zijn dat er een (genetisch) diermodel wordt ingezet voor de experimenten. Wanneer er in een dergelijk model sprake is van matig intrinsiek ongerief, zal het cumulatieve ongerief voor de experimenten ook matig zijn. Het is niet te verwachten dat de effecten van de test stoffen zelf effect hebben op de cumulatieve ongerief score. Mocht dit wel het geval zijn, zal een humaan eindpunt moeten worden toegepast indien het ongerief van de dieren in de studie matig overstijgend is.
- Wanneer voor de toediening anesthesie nodig is en het dier zal niet bijkomen uit de anesthesie tot het einde van het experiment dan zal het ongerief worden ingeschat op licht.
- **De combinatie van een ziekte model, in combinatie met en/of een jugularis katheter en/of een injectie onder anesthesie en/of eventuele solitaire huisvesting wordt ingeschat op ernstig ongerief**

Het percentage dieren dat matig ongerief zal ondervinden zal 65% zijn, omdat we verwachten vooral te zullen werken met diermodellen met intrinsiek ongerief en/of studies uitvoeren waarbij de teststof

intrathecaal of intracraniaal en dus onder anesthesie moet worden toegediend. Het percentage dat ernstig ongerief zal ondervinden zal 5% zijn. Dit zijn niet veel voorkomende gevallen.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Voor de bepaling van de primaire uitkomst parameters is het noodzakelijk om vitale organen en weefsels uit de dieren te verzamelen. Dit is niet verenigbaar met het in leven houden van de dieren na afloop van de proef.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Preklinische evaluatie van biologicals
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Biologicals, farmacokinetiek, farmacodynamiek, biobased geneesmiddelen, farmacologie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<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)	<p>Doelstelling van dit project is het bepalen van de verdeling (over tijd), en indien mogelijk de werkzaamheid, van een nieuwe klasse van geneesmiddelen (biologicals) in het lichaam. Biologicals zijn moleculen van biologische oorsprong (bijvoorbeeld eiwitten en DNA). Deze stoffen kunnen gericht werken dan de kleine synthetische moleculen die tot nu toe vaak worden gebruikt tegen onder andere hersenziektes. Hoewel de werking gericht is, is het op de juiste plaats krijgen van deze moleculen vaak lastiger omdat de chemische eigenschappen complexer zijn, vandaar het belang van het huidige project.</p> <p>Wanneer van de biologicals is aangetoond dat ze hun doelorgaan bereiken (en daar hun werking uitvoeren), kunnen ze worden getest op veiligheid (wettelijk vereist) en daarna in de kliniek verder worden getest. Dit project draagt bij aan de selectie van de juiste stoffen die voldoende potentie</p>
---	---

vertonen. Het is van belang om deze kennis in een vroeg stadium van het onderzoek te hebben, zodat de juiste moleculen kunnen worden ontwikkeld. Het ontwikkelen van deze nieuwe geneesmiddelen tegen hersenziekten is van groot belang omdat ongeveer een kwart van alle mensen een dergelijke ziekte ontwikkelt, en minstens even zoveel mensen te maken krijgen met de verzorging van deze patiënten. Ziekten van het centraal zenuwstelsel hebben dus een grote impact op de maatschappij. Op dit moment zijn er onvoldoende geneesmiddelen beschikbaar voor een goede behandeling van een groot deel van deze ziekten. De ontwikkeling en markt-toelating van nieuwe geneesmiddelen is dus nodig. De instanties, die toelating van nieuwe geneesmiddelen beoordelen, hebben vastgelegd dat stoffen voor de toelating getest moeten worden in proefdieren, zodat werkzaamheid en veiligheid in een intact organisme kan worden bestudeerd. Dit dient te gebeuren voordat het wordt getest in de mens. De resultaten van de experimenten die onder dit project worden uitgevoerd kunnen worden meegenomen in een wettelijk verplicht rapport dat nodig is om het potentieel geneesmiddel te testen in de mens.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Het project draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor mensen tegen verschillende ziektes of symptomen, het levert direct een bijdrage aan de eerste screening van de biologicals. Op basis van de verzamelde gegevens in deze studies kan worden bepaald of de stof op de juiste plaats in het lichaam of de cel aankomt. Daarnaast kunnen de experimenten informatie opleveren over de werkzaamheid van de stof. Beide gegevens zijn van belang als een eerste stap bij het aanvragen van toelating van de stoffen als geneesmiddel op de markt.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Voor dit project is voor de periode van 5 jaar voorzien dat er 9000 muizen en 3000 ratten nodig zijn.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- Ondanks dat er voorafgaand aan de experimenten in dieren uitgebreid in gekweekte cellen of donororganen is getest, kan het zijn dat er tijdens de experimenten nog niet eerder waargenomen bijwerkingen optreden. Deze kunnen negatieve gevolgen hebben voor de dieren. Daarnaast moeten de dieren voor een deel van de voorgestelde experimenten onder volledige verdoving de test stof krijgen toegediend. Het bijkomen uit anesthesie wordt door mens en dier als onaangenaam ervaren. Een laatste negatief gevolg voor de dieren kan zijn dat er gewerkt wordt met een model voor de ziekte waartegen de test stof wordt ontwikkeld (dit omdat de ziekte ook effect kan hebben op de verdeling van het geneesmiddel in het lichaam). Dergelijke modellen hebben, net als de ziekte dat op mensen heeft, soms een negatief gevolg voor het welzijn.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- Het ongerief zal **hoofdzakelijk** licht of matig zijn en een enkele keer ernstig. Wanneer er alleen sprake is van een toediening van de test stof zal het ongerief licht zijn (dit zal voor niet meer dan 30% van de dieren het geval zijn). Voor de meeste dieren (maximaal 65%) zal de toediening onder anesthesie moeten plaatsvinden of wordt een diermodel gebruikt (met effect op het welzijn) waardoor het totale ongerief uitkomt op matig. **In een enkel geval kan het zijn dat het cumulatief ongerief ernstig zal zijn, bijvoorbeeld bij injectie onder anesthesie in combinatie met een (jugular vein) katheter en langdurige (semi) solitaire huisvesting.** In alle gevallen zullen er weefsel (en/of bloed) monsters worden verzameld, ook dit draagt bij aan de inschatting van de verwachte ernst.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- Na afloop van de experimenten wordt weefsel van verschillende belangrijke organen verzameld, om daarin te kunnen bepalen of de stof in de juiste

hoeveelheid aanwezig is en/of werkzaam is geweest. Het is daarom noodzakelijk de dieren te doden na afloop van de experimenten.

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.

Aan de marktintroductie van een nieuw geneesmiddel gaat een lang traject vooraf. Testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is een wettelijke eis, omdat geneesmiddelen die in (in-vitro) modelsystemen goed werken niet gegarandeerd werken in hele organismen. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof nooit bij het doelorgaan aankomt (door biologische barrières of door omzetting in de lever, of door snelle uitscheiding door de nieren). Deze effecten worden mede beïnvloed door de route van toediening. Het kan ook gebeuren dat een stof bijwerkingen vertoont, die de oorspronkelijk bedoelde uitwerking van de stof negatief beïnvloeden. Deze effecten zijn alleen in intacte levende dieren te bestuderen, waardoor volledige vervanging niet mogelijk is. Stoffen worden niet eerder in dieren getest, dan na grondig vooronderzoek over de geschikte doseringen.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voor experimenten onder dit project worden maatregelen genomen om het aantal benodigde dieren te minimaliseren. We randomiseren, we voeren pilot-studies uit en gebruiken een getrapte planning voor toedieningen. Naast de overweging of seriële bemonstering mogelijk is, zijn dat de beste methoden om het aantal benodigde dieren voor dit project te verminderen.

Door gelijktijdig monsters van verschillende doelgebieden (organen) te nemen, kan er met minder dieren per onderzoek worden volstaan.

Een laatste vorm van vermindering bestaat uit het analyseren van meerdere stoffen uit hetzelfde monster. Er kan zowel worden gemeten hoeveel van het biological in het orgaan is gekomen als hoe de stof de concentratie van een specifieke biomarkers beïnvloed heeft in dat gebied. Waar mogelijk proberen we zoveel mogelijk informatie te verkrijgen uit hetzelfde dier

4.3 Verfijning

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

De instanties die bepalen of geneesmiddelen mogen worden toegelaten tot de markt, hebben bepaald dat geneesmiddelen eerst getest moeten zijn in levende knaagdieren en tenminste één niet-knaagdiersoort. De testen in knaagdieren worden door ons uitgevoerd in ratten en muizen omdat het de kleinste gewervelde dieren zijn met een volledige en een vergelijkbare fysiologie aan die van de mens, waarin dit type experimenten kan worden uitgevoerd.

Door de vergelijkbare fysiologie zijn belangrijke lichamelijke processen die een rol spelen bij de verdeling, afbraak en de werking van de potentiële geneesmiddelen, overeenkomstig met die in de mens. Mede door de eerdergenoemde eis in het geneesmiddelenonderzoek wordt er veel gebruik gemaakt van knaagdieren en zijn er dus vaak relevante proefdiermodellen beschikbaar waarin het potentiële geneesmiddel kan worden onderzocht.

Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de klant gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen. Deze informatie wordt gebruikt om het experimentele ontwerp zo goed mogelijk

op de vraagstelling af te stemmen, met inachtneming van mogelijkheden tot verfijning en vermindering.

Na het verzamelen van de monsters worden deze zorgvuldig gemeten met zeer geavanceerde en vooraf geteste technieken, zodat er geen herhaling nodig is vanwege problemen met de metingen. Door het gebruik van goed voorbereide en vooraf gecontroleerde protocollen wordt het aantal experimenten beperkt

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

Medewerkers zijn goed getraind in de herkenning van signalen van het dier die ongemak vertonen. Door toepassen van pijnbestrijding en goede aanvullende verzorging op basis van geoptimaliseerde standaardprotocollen worden negatieve gevolgen voor het welzijn voorkomen of bestreden. Bijkomen na anesthesie gebeurt onder condities die herstel bevorderen, en waarbij het welzijn van het individuele dier regelmatig wordt gecontroleerd en beoordeeld.

Goede technische training van medewerkers en onderhoud van apparatuur zorgen ervoor dat experimenten snel en vakkundig worden uitgevoerd. Dit minimaliseert de noodzaak tot herhaling van experimenten. De geplande experimenten worden door onze instelling al vele jaren uitgevoerd in samenwerking met academische en commerciële partners die leidend zijn in het onderzoeksveld, zodat er altijd wordt gewerkt naar de meest recente stand van de techniek.

Overleg met de ontwikkelaar van het potentiële geneesmiddel, voorafgaand aan de experimenten zorgt ervoor dat de kennis over het te testen geneesmiddel zo uitgebreid mogelijk is en de kans op onverwachte bijwerkingen minimaal is.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2h
Verzonden: dinsdag 21 juli 2020 11:23
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: stand van zaken AVD 5.1 lid2h 2020 9284

22

Urgentie: Hoog

Categorieën: DEC adviezen

Beste mensen,

De onderzoeker van project AVD 5.1 lid2h 2020 9284 (over biofarmaceutica) trekt bij mij aan de bel, omdat hij nog niets van de CCD heeft gehoord. Het project is al lang 'onder handen'. Wij zijn overigens als DEC met 8 dagen over de 20 heen gegaan, dus wij steken ook de hand in eigen boezem. We hadden die tijd echt nodig om het werk zorgvuldig te doen. Daar heb ik excuses voor aangeboden.

Wellicht speelt bij jullie hetzelfde. Kunnen jullie aangeven wat de stand van zaken is en waarom er geen verlenging is gecommuniceerd met de aanvrager?

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2e
5.1 lid2h

5.1 lid2h
5.1 lid2e

5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: donderdag 23 juli 2020 17:12
Aan: Info-zbo; Info-zbo
CC: 5.1 lid2e; 5.1 lid2h
Onderwerp: RE: [External]: Stand van zaken AVD 20209284

24

Categorieën: Dossier: Geertje

Geachte 5.1 lid2e,

Dank voor uw mail met toelichting betreffende 'aanvraag' AVD 20209284.
Excuses voor de vertraagde afhandeling zijn hierbij aanvaard.
Wij zien uit naar uw besluit zo spoedig mogelijk na de vergadering van 7 augustus.
Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2h, 5.1 lid2e

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
Sent: Thursday, July 23, 2020 12:19 PM
To: Info-zbo; 5.1 lid2e
Cc: 5.1 lid2e; 5.1 lid2h
Subject: [External]: Stand van zaken AVD 20209284

23

Geachte 5.1 lid2e,

Door onduidelijke oorzaken hadden wij problemen met het openen van het DEC-advies en de daarbij behorende stukken. Mede door ziekte en interne miscommunicatie is uw aanvraag hierdoor langer dan nodig bij ons blijven liggen. Onze welgemeende excuses hiervoor.
Wij hebben nu de bestanden en het DEC advies beschikbaar en zullen uw aanvraag inbrengen in de CCD vergadering van 7 augustus en u zo spoedig mogelijk daarna op de hoogte brengen van het besluit.

Nogmaals excuses voor de vertraging.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

Namens:
Centrale Commissie Dierproeven

HTML Disclaimer Title

Tekst aangepast Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, 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. <

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.

**Advies aan CCD****B**

Datum 29 juli 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20209284


Instelling: 5.1 lid2h
 Onderzoeker: 5.1 lid2h
 Project: Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
 Aanvraagnummer: AVD20209284
 Betreft: Nieuwe aanvraag
 Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

**Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's**

Proces	De DEC heeft op 17 februari 2020 aangegeven van mening te zijn dat de aanvraag niet toetsbaar is en heeft de CCD geadviseerd de aanvrager in de gelegenheid te stellen de vergunningaanvraag te herschrijven. Het Secretariaat heeft de aanvrager vervolgens daarvoor de gelegenheid gegeven. De aanvrager heeft op 29 april 2020 een aangepaste aanvraag ingediend. De DEC heeft vervolgens nog 2 keer vragen gesteld. De DEC heeft meer dan 20 werkdagen nodig gehad om tot een advies te komen. Dit advies heeft de DEC op 10 juni 2020 ingediend. Het Secretariaat kon de documenten van de DEC niet openen en heeft hierover met de DEC gecommuniceerd. De DEC was daarna in de veronderstelling dat het Secretariaat de documenten kon openen. Dit was helaas niet het geval. Door interne miscommunicatie bij het Secretariaat is de aanvraag vervolgens blijven liggen. Pas op 23 juli 2020 heeft het Secretariaat documenten ontvangen die geopend konden worden. Gezien bovenstaande is de behandeling van de aanvraag ruim over de 40 werkdagen heen gegaan. De aanvrager is hierover geïnformeerd.			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)		9.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)		3.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Overzicht van opmerkingen bij AdviesNotaCCD_1^{5.1 lid2e}.pdf


Pagina: 1

 Nummer: 1 Auteur: ^{5.1 lid2e} Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 10:05:06

In de hotfolder staan de documenten in stukjes geknipt (voor het geval je dat niet gezien had, dan hoef je zelf niet de PDF te gaan knippen).

Huisvesting en verzorging anders dan Bijlage III Richtlijn

3.4.4.1 Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologics

CITAT. Dieren worden normaal gehuisvest volgens de richtlijnen 2010/63/EU. Wanneer de  een katheter, voor bijvoorbeeld bloedafname, hebben gekregen dan worden ze solitair gehuisvest. Dit zal sporadisch voorkomen. Huisvesting vindt in dat geval plaats in de boven beschreven speciale kooien, waarbij dieren wel maximaal interactie kunnen hebben (met uitzondering van fysiek contact).

Wanneer groepshuisvesting niet mogelijk is door de aanwezigheid van externe delen van canules die kunnen worden aangevreten, maken we gebruik van sociale individuele huisvesting kooien. Deze kooien hebben een geperforeerde perspex scheidingswand die alle interacties behalve fysieke mogelijk maakt voor de dieren. Oppervlakte per dier voldoet aan de Europese richtlijn.

Het kan in een enkel geval voorkomen dat het van belang is de dieren te onthouden van voedsel. Dit gebeurt alleen als is aangetoond dat dit (wetenschappelijk) noodzakelijk is voor uitkomst van het onderzoek. Hierbij worden de richtlijnen aangehouden van het NCad (Uitgangspunten voor gecontroleerde vocht- en voedselinname in het neurocognitieve onderzoek vanuit het perspectief van de 3 V's)

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologics

Muizen (*Mus musculus*)

Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. CITAT.

Bij het bespreken van de studie opbouw wordt altijd meegenomen dat het in het belang van het onderzoek kan zijn dat de studie wordt uitgevoerd in zowel mannelijke als vrouwelijke dieren. Het is natuurlijk afhankelijk van de vergelijkbaarheid met eventueel voorafgaand uitgevoerde in vivo studies of opvolgende in vivo studies. De klant zal in dat geval moeten aangeven dat een specifiek geslacht en leeftijd passender is in het totale ontwikkelingstraject. We zien dat het merendeel van de gebruikte dieren nog steeds volwassen mannelijke dieren zijn.

Ratten (*Rattus norvegicus*)

Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. zie 'Muizen'

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
--	--

2 DEC advies

DEC-advies	CITATEN, C1. De aanvraag is deels toetsbaar en heeft deels voldoende samenhang. De aanvrager beschrijft Contract Research, het gaat om farmacokinetiek- en farmacodynamiekstudies voor producten van biologische oorsprong (biologicals), die mogelijk therapeutisch toegepast zullen gaan worden voor een aantal neurodegeneratieve ziekten. De onderzoeker beschrijft een traject waarin een opdrachtgever een aanvraag voor zal indienen
-------------------	--

Pagina: 2


Nummer: 1 Auteur: **p.1 lid2e** Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 10:40:53
citaten

Nummer: 2 Auteur: **p.1 lid2e** Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 10:41:56
ik zou **5.2 lid1**

waarmee de aanvrager veel ervaring. De onderzoeker heeft veel kennis van de modellen. De eerste studies zullen in wildtype dieren plaatsvinden. In een aantal gevallen wil men de PK-studie gaan uitvoeren in een ziektemodel, omdat de kinetiek in het ziektemodel anders kan zijn dan in wildtype dieren. De ziektemodellen zijn echter niet uitgeschreven, niet per model opgenomen in een beslisboom (er worden meerdere muizenstammen aangegeven voor dezelfde ziekte, maar met andere onderliggende mechanismen). Zie ook de bij D de weergave van de gevoerde discussie. De DEC zou het onderzoek in wildtype dieren wel kunnen beoordelen als daar apart de afkadering en de aantallen dieren voor vermeld waren. Voor het deel in de ziektemodellen ontbreekt te veel informatie voor een goede afweging.

C8. Het project is goed opgezet voor het deel beschreven in wildtype dieren, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen, en de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. In wildtype dieren is een min of meer standaard protocol van toepassing en zal de proefopzet leiden tot een resultaat waarmee de opdrachtgeven verder kan (stoppen of doorgaan met de ontwikkeling of aanpassen van de biological).

Het project is niet goed opgezet (of mogelijk vooral niet goed beschreven) voor het deel met ziektemodellen. De DEC had graag een beschrijving gezien van elk diermodel (welk geno- en fenotype per ziekte), het waarom van dat model als er meerdere keuzes zijn, de leeftijd van het dier op het moment dat het in experiment wordt genomen, en het bijbehorende ongerief per model. Het simpelweg opnemen dat alles samen meest matig ongerief en soms ernstig ongerief oplevert, zonder duidelijke humane eindpunten, geeft onvoldoende inzicht in het cumulatieve ongerief en onvoldoende vertrouwen dat experimenten daadwerkelijk kunnen worden afgerond met toepassing van HEP (max 5%) en statistisch significante resultaten.

De DEC heeft ook twijfels over de beantwoording van de vraag over met maximale volume af te nemen bloed (20% in 24u) terwijl de proef nog door kan lopen. Als na 20% bloedafname de proef nog doorloopt,  zeker effecten hebben op de half-waarde-tijd van de te onderzoeken biological.

C10. De dieren worden deels gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn. In bepaalde gevallen worden de dieren (tijdelijk) solitair gehuisvest (bijv. met verblijfscanule), hetgeen voldoende is beargumenteerd.

C11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is onvoldoende realistisch ingeschat en geclassificeerd. De DEC kan dit alleen volgen voor de experimenten in de wildtype dieren (muis en rat), maar onvoldoende voor de ziektemodellen. De klinische verschijnselen per model (en leeftijdsafhankelijk) ontbreken, waardoor de DEC het cumulatieve ongerief niet kan volgen en zonder voldoende inzicht moet vertrouwen op 30% licht, 65% matig zal zijn en maximaal 5% ernstig ongerief. Wat bij welk model hoort is onduidelijk.

C12. De integriteit van de dieren wordt fysiek/mentaal/gedragsmatig aangetast, fysiek en gedragsmatig in de experimenten met de wildtype muizen, maar ook mentaal in de ziektemodellen die immers model moeten staan voor hersenaandoeningen in de mens. Het is door het nagenoeg ontbreken van een beschrijving van de klinische verschijnselen niet mogelijk deze te expliciteren.

C13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven niet goed gedefinieerd specifiek wat betreft de ziektemodellen en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is daarmee ook niet goed vast te stellen. Zie de antwoorden bij 8, 11 en 12.

C15. **15.** Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinste mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Er vindt via het "intakeformulier voor een studie" (SIDS) een goede evaluatie plaats van wat er al bij de opdrachtgever is gedaan, en wat de onderzoeker nog moet gaan toevoegen. De onderzoeker heeft in zijn antwoord toegelicht wanneer er een ziektemodel moet worden ingezet, maar geeft niet aan waar dat model aan moet voldoen, en hoe met het kleinste aantal dieren kan worden gewerkt als humane eindpunten ontbreken. En of daarvoor het aantal dieren per proef moet worden gecorrigeerd.

C16. Het project is niet in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is niet zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Zie de antwoorden bij 8, 11 en 12.

C18. Er zullen in bijlage 1 grotendeels mannetjes worden ingezet, bij de ziektemodellen kan dat model-afhankelijk zijn. De DEC is ervan overtuigd **18.** dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om proeven met alleen mannelijke dieren uit te voeren voor de wildtype-studies.

T Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2d Onderwerp: Markering Datum: 30-7-2020 10:54:55

5.2 lid1 [redacted] 5.1 lid2d

5.2 lid1 Auteur: 5.1 lid2d Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:06:16

Ethische afweging van de DEC:

CITAAT.

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, namelijk Preklinische evaluatie van biologicals, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren kan rechtvaardigen. Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan? De DEC heeft hierover al in de eerste vergadering uitgebreid gediscussieerd en had dusdanig veel vragen dat de aanvraag als onbeoordeelbaar is teruggestuurd. In de tweede aanvraag, is de aanvrager in de gelegenheid geweest de vragen die de DEC alsnog had te beantwoorden en de aanvraag daarop aan te passen, maar is daar naar het oordeel van de DEC niet volledig in geslaagd. De DEC is wel van mening dat het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de wildtype dieren zou worden aangedaan zou kunnen rechtvaardigen, maar de aantallen wildtype dieren en het bijbehorende ongerief zijn niet expliciet opgenomen. De strategie met betrekking tot de keuze voor een bepaald ziektemodel en de daar bijbehorende beschrijving van de ziektemodellen ontbreekt.

2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met in totaal 30% mild, 65% matig en max 5% ernstig ongerief. Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project ertoe bijdragen dat het PK/PD-profiel kan worden vastgesteld voor een bepaald biological. Het zou dan wel aannemelijk kunnen zijn dat de translationele doelstelling behaald zou kunnen worden. Omdat echter te veel fundamentele informatie ontbreekt heeft de DEC geen afweging kunnen maken: voor de wildtype dieren ontbreken aantallen en de bijbehorende ongeriefsinschatting en voor de ziektemodellen ontbreekt nog meer informatie.

3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat de preklinische evaluatie van biologicals een substantieel belang kan

vertegenwoordigen, maar dat één en ander in deze aanvraag niet voldoende helder is beschreven. Omdat er cruciale informatie ontbreekt kan de afweging niet zorgvuldig worden gemaakt. Daar dit de tweede revisie betreft voor deze aanvraag met een vragenronde met toelichting door de IvD, adviseert de DEC de aanvraag in de huidige vorm niet te vergunnen (zie ook E).

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

De DEC heeft, nadat de aanvrager de aanvraag heeft herschreven omdat deze niet toetsbaar was, vragen gesteld over de volgende onderwerpen: inkadering van het project, de te gebruiken modellen, het doel van het project, de te testen ziektebeelden/ziektemodellen, de fasering in het project, criteria op basis waarvan de ziektemodellen gebruikt worden, gebruik terminologie klant vs **2** sponsor, de PDPK experimenten, het ongerief veroorzaakt door de ziektemodellen en beschrijving van de handelingen, de transleerbaarheid van de toedieningsroutes, wet- en regelgeving gebruik virale vectoren, het bestuderen van off target effecten, doel onderzoek in kader van registratie producten, criteria op basis waarvan het onderzoek gedaan wordt en in welke volgorde, de strategie van het project, de gedragsmetingen, het geslacht van de dieren, het aantal dieren in relatie tot de opzet van de proeven, afwijkende huisvesting, het ongerief, humane eindpunten en de NTS. In een tweede vragenronde heeft de DEC opnieuw vragen gesteld over de strategie, de criteria op basis waarvan een ziektemodel wordt gebruikt, de inkadering van het project in relatie tot de expertise van de aanvrager, de handelingen die de dieren ondergaan, de ziektemodellen, het ongerief, humane eindpunten, de 3V's en het aantal studies per jaar.

Het DEC advies is Negatief

CITAAT. De volgende tekortkomingen in de aanvraag: de ziektemodellen worden onvoldoende beschreven, gemotiveerd en gespecificeerd in klinische verschijnselen en specifieke humane eindpunten per model. De benodigde aantallen dieren niet zijn uitgesplitst in wildtype dieren en ziektemodellen.





Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

CITAAT.

Binnen de context

Pagina: 6

 Nummer: 1	Auteur: 	Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 10:58:13
 Nummer: 2	Auteur: 	Onderwerp: Markering Datum: 30-7-2020 10:58:06

De DEC is unaniem van oordeel dat de meeste vragen relevant en bevredigend beantwoord zijn. Echter, dit geldt niet voor beschrijving en motivatie van het gebruik van de ziektemodellen. Juist daarover is door de DEC met de IvD uitgebreid gesproken tijdens de behandeling van de aanvraag. Ook zou de DEC het meer voor de hand liggend hebben gevonden dat bijlage 1 gebruikt was voor experimenten in wildtype dieren en een bijlage 2 voor de ziektemodellen. In dat geval had de DEC mogelijk positief kunnen adviseren over bijlage 1. De DEC benadrukt dat het onderdeel met wildtype dieren goed beschreven is en mogelijk tot een positief advies had kunnen leiden als dit apart was benoemd, beschreven en in getallen uitgedrukt.

Buiten de context

Er is binnen de commissie discussie geweest over de vraag op welk abstractieniveau een koepelaanvraag geschreven moet worden: zou ze erop moeten/mogen/willen vertrouwen dat een IvD erop toeziet dat in het experimentele plan (werkprotocol) alles nader wordt geëxpliciteerd, zodat de DEC alleen de afweging zou moeten maken over het aantal dieren met het bijbehorende maximale ongerief tegenover de opbrengsten? De DEC is van mening, zo was de conclusie, dat in koepelaanvragen meer gedetailleerde informatie opgenomen moet worden dan bijvoorbeeld bij deze aanvraag het geval is, omdat daarmee de haalbaarheid wordt bepaald waarover de DEC een oordeel moet vellen (zie ook de punten 8, 11, 12 en 13).

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden. U heeft in uw advies dilemma's benoemd. De benoemde dilemma's zijn helder onderbouwd. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

U geeft in uw advies aan dat vraag C20 over hergebruik niet van toepassing is omdat de dieren worden gedood in het kader van het experiment. **5.2 lid 1**


Bij vraag 10 (Afwijkende huisvesting) beoordeelt u alleen de individuele huisvesting. De aanvrager geeft echter in de aanvraag ook aan dat er in sommige gevallen deprivatie van voedsel zal plaatsvinden. **D3** wordt door de aanvrager niet toegelicht (duur/wijze van deprivatie) en onderbouwd. Ook heeft de aanvrager niet aangegeven op welke wijze de negatieve effecten op het welzijn van de dieren beperkt zullen worden. In de aanvraag verwijzen naar het NCad advies over dit onderwerp is niet voldoende. De handelswijze moet ook in de aanvraag worden opgenomen.

Nummer: 1 5.2 lid 1	Auteur: 5.1 lid 2e	Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:01:46
<hr/>		
Nummer: 2 5.2 lid 1	Auteur: 5.1 lid 2e	Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:00:05
<hr/>		
Nummer: 3 (noodzaak)	Auteur: 5.1 lid 2e	Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:00:34

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling Doelstelling	CITAAT. De hoofddoelstelling van de onderzoeken die in deze projectaanvraag worden beschreven is het bepalen van de distributie van biologicals in intacte modelorganismen (rat en muis). Daarnaast worden indien mogelijk farmacologie effecten van de biologicals bepaald. Pharmacokinetics (PK) en pharmacodynamics (PD) van het biological worden vastgesteld met als doel het verkrijgen van relevante kennis (over dosis, toedieningsroute en target engagement) voor een goede translatie naar de kliniek en de daar behandelde ziektes mogelijk te maken.
Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	CITAAT. Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van goedwerkende klinisch toepasbare biologicals. Biologicals zijn een nieuwe brede klasse geneesmiddelen met een veelbelovend potentieel. Met name voor de behandeling van aandoeningen waar juist klassieke middelen (chemisch gesynthetiseerde) te kort schieten, zoals bij neurodegeneratieve stoornissen en genetische aandoeningen blijken biologicals bijzonder effectief te zijn. Op basis van de verkregen informatie kan inzicht worden verkregen in de biodistributie, farmacokinetische (en farmacodynamische) effecten van deze klasse van geneesmiddelen, in door de European Medicines Evaluation Agency (EMA) en de Food and Drug Administration (FDA) erkende onderzoeksmodellen. Voor deze doeleinden (een eerste stap in de ontwikkeling van effectieve en veilige behandelingen van ziekten bij de mens) wordt het gebruik van dieren, als maatschappelijk (en soms deels wettelijk) relevant beschouwd. Bovendien zal het uitvoeren van deze onderzoeken in kleine knaagdieren het gebruik van (grotere) dieren in het latere ontwikkelingsproces verminderen. Zoals eerder vermeld wordt het onderzoek uitgevoerd in opdracht van klanten. Dit zijn bedrijven bezig met ontwikkeling van de biologics. Deze klanten zijn directe stakeholders in het voorgestelde onderzoek. Daarnaast zijn patienten en verzorgers indirecte stakeholders, aangezien zij belang hebben bij de ontwikkeling van geneesmiddelen.
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	5.2 lid 1

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid 2e Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:03:26
5.2 lid 1



Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	<p>De DEC zegt hierover het volgende: De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende wat betreft 3V. Echter, wat betreft specifiek de ziektemodellen is in de huidige beschrijving van de vergunningaanvraag onvoldoende gewaarborgd dat aan de 3V-beginselen voldaan zal worden. De aanvrager gaat wel voldoende in op de aspecten van vervanging en vermindering, maar doordat een goede beschrijving van de ziektemodellen met de daarbij behorende klinische verschijnselen (en indien van toepassing per leeftijdscategorie) ontbreekt, is onvoldoende opgenomen hoe daar optimale verfijning zal worden toegepast (pijnbestrijding, humane eindpunten).</p> <p>Het Secretariaat 5.2 lid 1</p>
---	---

3V's

Vervanging	
	<p>3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals: CITAAT. Voordat het biological bij ons getest zal worden, is deze al gescreend in in vitro testen voor target engagement, werkzaamheid en cyto-toxiciteit. Alleen biologicals die in in vitro testen veelbelovend zijn, worden ingezet in dierproeven. Het onderzoeken van een biological in een dier stelt de klant in staat informatie te verkrijgen over de distributie (en soms ook werking) van het biological in een intact organisme en eventuele off-target effecten en toxiciteit. Deze informatie kan vooralsnog niet verzameld worden met proefdiervrije methoden.</p>

Verminderen	
	<p>3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals:</p> <p>Tijdens het opstellen van het experimentele ontwerp zal wordt gestreefd naar het verzamelen van voldoende informatie over de distributie (en werking) van het biological met zo min mogelijk dieren. Om dit te bereiken zullen we: - onze kennis van DMPK-screening studies in knaagdieren gebruiken om de juiste minimale groepsgrootte te bepalen. Indien nodig gebruiken we de effectgrootte, variatie en/of andere relevante informatie over het biological en de te bepalen farmacologische parameters om de groepsaantallen te bepalen op basis van een poweranalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> - door het eventueel uitvoeren van een pilot studie om op basis van de verkregen resultaten de uiteindelijke minimale groepsgrootte te berekenen - door de dieren goed over de experimentele groepen te verdelen en tijdstippen zo te kiezen dat eventuele uitval opgevangen kan worden, zonder dat we monsters missen voor bepaalde tijdstippen. - door in het experimenteel ontwerp randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties toe te passen voor de groepen, is het mogelijk negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig te signaleren en in te grijpen en/of de experimentele opzet herzien. <p>Waar mogelijk worden meerdere bloedmonsters uit een enkel dier verzameld, dit zou voor een verdere vermindering van het aantal benodigde dieren zorgen. In alle gevallen zal bij het verzamelen van de monsters worden gezorgd dat er zoveel mogelijk relevant materiaal wordt verzameld, zodat experimenten met additionele dieren kunnen worden voorkomen.</p>

Verfijnen	
	<p>3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals: CITAAT. - Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de klant gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen hiervoor wordt wederom gebruik gemaakt van de study information data sheet (SIDS). Dat geldt zowel voor informatie betreffende de mogelijke targets en eventueel eerder geobserveerde bijwerkingen, als de kwaliteitscontrole van de test stof. Verder wordt gevraagd om informatie aangaande doseringsroutes en doses. Ook wordt gevraagd naar een onderbouwing van het gekozen diermodel.</p> <p>- Het risico op technische uitdagingen wordt geminimaliseerd door de experimentele handelingen uit te laten voeren door goed getrainde medewerkers en met het best beschikbare materiaal. Waar mogelijk proberen we in overleg met de klant of het mogelijk is te kiezen voor een alternatieve (seriële) bemonsteringstechniek (jugularis of CSF canulatie).</p> <p>- Welzijnsbewaking: in alle gevallen zullen dieren voor een in het experimentele protocol vastgelegde periode(s) worden geobserveerd, om mogelijke signalen van ongerief op te kunnen vangen. Wanneer er sprake is van ongerief kan op basis van door de IvD vastgestelde beslismomen wordt besloten tot eventueel ingrijpen. Voor diermodellen worden specifieke beslismomen opgesteld die rekening houden met mogelijke symptomen die bij het model kunnen voorkomen. De beslismomen bevatten een lijst van symptomen passend bij het toegepaste diermodel. Op basis van geobserveerde symptomen en de ernst ervan wordt besloten tot extra observatie, extra zorg of wanneer nodig het toepassen van een humaan eindpunt. De symptomen variëren van bijvoorbeeld slechte vacht verzorging tot epileptiforme aanvallen.</p> <p>- Extra zorg: er wordt voor gezorgd dat er kooiverrijking wordt aangeboden (bijvoorbeeld speelartikelen en schuilplaatsen). Een verdere verfijning is het uitvoeren van de zogenaamde pampere procedure, waarbij de dieren extra ondersteuning kunnen krijgen in de vorm van warmte, voeding of vocht, waar dit nodig is.</p>

Hergebruik	Er is geen sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	--

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals	HEP: <5%	CITAAT. Bij de beschreven type studies is de kans op het bereiken van een humaan eindpunt relatief klein. Er is immers al gekeken naar cyto-toxiciteit, moleculen zijn van biologische oorsprong en zullen dus over het algemeen geen heftige immuun response opwekken. Er is bij een aantal type toedieningen wel een risico op het beschadigen van vitale organen (hersenen / ruggengraat / perforatie van de slokdarm). Wanneer dit wordt geconstateerd op basis van symptomen zal een humaan eindpunt worden toegepast. Als punt van verfijning worden deze technieken uiteraard uitgebreid getraind voordat de techniek wordt gebruikt in experimenteel werk. Wanneer een dier tijdens het experiment pijn en/of ongerief vertoont dat niet past binnen de hieronder aangegeven ongerief classificatie, en er geen verbetering wordt verwacht, wordt het betreffende dier uit humane overwegingen getermineerd. De beslissing voor terminatie als gevolgd van het bereiken een humaan eindpunt wordt genomen op basis van door de IvD goedgekeurde beslisboom die is gebaseerd op de OECD afgegeven richtlijnen ENV/JM/MOMO/2000/7.
Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: 5,0% Ernstig 65,0% Matig 30,0% Licht	Het ongerief kan niet goed beoordeeld worden.
Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	Ongerief: 5,0% Ernstig 65,0% Matig 30,0% Licht	Het ongerief kan niet goed beoordeeld worden. Aangezien voor ratten met name gebruik gemaakt zal worden van wild type dieren, is het aannemelijk dat het cumulatieve ongerief voor ratten anders is dan voor muizen. Dit kan niet uit de aanvraag worden herleid.

5 Samenvatting

De DEC adviseert de CCD om de aanvraag niet te vergunnen. De DEC heeft de volgende tekortkomingen gesignaleerd in de aanvraag: "de ziektemodellen worden onvoldoende beschreven, gemotiveerd en gespecificeerd in klinische verschijnselen en specifieke humane eindpunten per model. De benodigde aantallen dieren niet zijn uitgesplitst in wildtype dieren en ziektemodellen." De DEC is van oordeel dat de preklinische evaluatie van biologicals een substantieel belang kan vertegenwoordigen, maar dat één en ander in deze aanvraag niet voldoende helder is beschreven. Omdat er cruciale informatie

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2a Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:27:11

5.2 lid1

[Redacted text block]

ontbreekt kan volgen¹² de DEC de ethische afweging niet zorgvuldig worden gemaakt.

5.2 lid 1

[Redacted text block]



Pagina: 13

 Nummer: 1	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Markering	Datum: 30-7-2020 11:04:48
 Nummer: 2	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Markering	Datum: 30-7-2020 11:04:33
 Nummer: 3	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Markering	Datum: 30-7-2020 11:05:12
 Nummer: 4 5.2 lid1	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Notitie	Datum: 30-7-2020 11:07:05
 Nummer: 5	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Markering	Datum: 30-7-2020 11:06:41
 Nummer: 6	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Markering	Datum: 30-7-2020 11:08:01

5.2 lid 1

[Redacted text block]

De DEC heeft in haar advies aangegeven dat er binnen de commissie discussie is geweest over de vraag op welk abstractieniveau een koepelaanvraag geschreven moet worden: "zou ze erop moeten/mogen/willen vertrouwen dat een IvD erop toeziet dat in het experimentele plan (werkprotocol) alles nader wordt geëxpliciteerd, zodat de DEC alleen de afweging zou moeten maken over het aantal dieren met het bijbehorende maximale ongerief tegenover de opbrengsten?" De DEC is van mening, zo was de conclusie, dat in koepelaanvragen meer gedetailleerde informatie opgenomen moet worden dan bijvoorbeeld bij deze aanvraag het geval is, omdat daarmee de haalbaarheid wordt bepaald waarover de DEC een oordeel moet vellen. Het Secretariaat **5.2 lid 1**

[Redacted text block]

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid 2c Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:18:12
5.2 lid 1

Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid 2c Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:18:28
(noodzaak)

5.2 lid 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning
Het Secretariaat 5.2 lid 1

[Redacted text block]

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:22:45
5.2 lid1

[Redacted text block]

Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:23:50
5.2 lid1

[Redacted text block]

Nummer: 3 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 30-7-2020 11:27:50
5.2 lid1

[Redacted text block]



Advies aan CCD

B

Datum 31 juli 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20209284

Instelling: 5.1 lid2h
Onderzoeker: 5.1 lid2e
Project: Preklinische evaluatie van biofarmaceutica
Aanvraagnummer: AVD20209284
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

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

Proces	De DEC heeft op 17 februari 2020 aangegeven van mening te zijn dat de aanvraag niet toetsbaar is en heeft de CCD geadviseerd de aanvrager in de gelegenheid te stellen de vergunningaanvraag te herschrijven. Het Secretariaat heeft de aanvrager vervolgens daarvoor de gelegenheid gegeven. De aanvrager heeft op 29 april 2020 een aangepaste aanvraag ingediend. De DEC heeft vervolgens nog 2 keer vragen gesteld. De DEC heeft meer dan 20 werkdagen nodig gehad om tot een advies te komen. Dit advies heeft de DEC op 10 juni 2020 ingediend. Het Secretariaat kon de documenten van de DEC niet openen en heeft hierover met de DEC gecommuniceerd. De DEC was daarna in de veronderstelling dat het Secretariaat de documenten kon openen. Dit was helaas niet het geval. Door interne miscommunicatie bij het Secretariaat is de aanvraag vervolgens blijven liggen. Pas op 23 juli 2020 heeft het Secretariaat documenten ontvangen die geopend konden worden. Gezien bovenstaande is de behandeling van de aanvraag ruim over de 40 werkdagen heen gegaan. De aanvrager is hierover geïnformeerd.			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)		9.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)		3.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Huisvesting en verzorging anders dan Bijlage III Richtlijn

3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologics

CITATEN.

Wanneer groepshuisvesting niet mogelijk is door de aanwezigheid van externe delen van canules die kunnen worden aangevreten, maken we gebruik van sociale individuele huisvesting kooien. Deze kooien hebben een geperforeerde perspex scheidingswand die alle interacties behalve fysieke mogelijk maakt voor de dieren. Oppervlakte per dier voldoet aan de Europese richtlijn.

Dieren worden normaal gehuisvest volgens de richtlijnen 2010/63/EU. Wanneer de dieren een katheter, voor bijvoorbeeld bloedafname, hebben gekregen dan worden ze solitair gehuisvest. Dit zal sporadisch voorkomen. Huisvesting vindt in dat geval plaats in de boven beschreven speciale kooien, waarbij dieren wel maximaal interactie kunnen hebben (met uitzondering van fysiek contact).

Het kan in een enkel geval voorkomen dat het van belang is de dieren te onthouden van voedsel. Dit gebeurt alleen als is aangetoond dat dit (wetenschappelijk) noodzakelijk is voor uitkomst van het onderzoek. Hierbij worden de richtlijnen aangehouden van het NCad (Uitgangspunten voor gecontroleerde vocht- en voedselinname in het neurocognitieve onderzoek vanuit het perspectief van de 3 V's)

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologics

Muizen (*Mus musculus*)

Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. CITAAT. Bij het bespreken van de studie opbouw wordt altijd meegenomen dat het in het belang van het onderzoek kan zijn dat de studie wordt uitgevoerd in zowel mannelijke als vrouwelijke dieren. Het is natuurlijk afhankelijk van de vergelijkbaarheid met eventueel voorafgaand uitgevoerde in vivo studies of opvolgende in vivo studies. De klant zal in dat geval moeten aangeven dat een specifiek geslacht en leeftijd passender is in het totale ontwikkelingstraject. We zien dat het merendeel van de gebruikte dieren nog steeds volwassen mannelijke dieren zijn.

Ratten (*Rattus norvegicus*)

Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. zie 'Muizen'

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
--	--

2 DEC advies

DEC-advies	CITATEN, C1. De aanvraag is deels toetsbaar en heeft deels voldoende samenhang. De aanvrager beschrijft Contract Research, het gaat om farmacokinetiek- en farmacodynamiekstudies voor producten van biologische oorsprong (biologicals), die mogelijk therapeutisch toegepast zullen gaan worden voor een aantal neurodegeneratieve ziekten. De onderzoeker beschrijft
-------------------	--

een traject waarin een opdrachtgever een aanvraag voor zal indienen waarmee de aanvrager veel ervaring. De onderzoeker heeft veel kennis van de modellen. De eerste studies zullen in wildtype dieren plaatsvinden. In een aantal gevallen wil men de PK-studie gaan uitvoeren in een ziektemodel, omdat de kinetiek in het ziektemodel anders kan zijn dan in wildtype dieren. De ziektemodellen zijn echter niet uitgeschreven, niet per model opgenomen in een beslisboom (er worden meerdere muizenstammen aangegeven voor dezelfde ziekte, maar met andere onderliggende mechanismen). Zie ook de bij D de weergave van de gevoerde discussie. De DEC zou het onderzoek in wildtype dieren wel kunnen beoordelen als daar apart de afkadering en de aantallen dieren voor vermeld waren. Voor het deel in de ziektemodellen ontbreekt te veel informatie voor een goede afweging.

C8. Het project is goed opgezet voor het deel beschreven in wildtype dieren, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen, en de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. In wildtype dieren is een min of meer standaard protocol van toepassing en zal de proefopzet leiden tot een resultaat waarmee de opdrachtgeven verder kan (stoppen of doorgaan met de ontwikkeling of aanpassen van de biological).

Het project is niet goed opgezet (of mogelijk vooral niet goed beschreven) voor het deel met ziektemodellen. De DEC had graag een beschrijving gezien van elk diersmodel (welk geno- en fenotype per ziekte), het waarom van dat model als er meerdere keuzes zijn, de leeftijd van het dier op het moment dat het in experiment wordt genomen, en het bijbehorende ongerief per model. Het simpelweg opnemen dat alles samen meest matig ongerief en soms ernstig ongerief oplevert, zonder duidelijke humane eindpunten, geeft onvoldoende inzicht in het cumulatieve ongerief en onvoldoende vertrouwen dat experimenten daadwerkelijk kunnen worden afgerond met toepassing van HEP (max 5%) en statistisch significante resultaten.

De DEC heeft ook twijfels over de beantwoording van de vraag over met maximale volume af te nemen bloed (20% in 24u) terwijl de proef nog door kan lopen. Als na 20% bloedafname de proef nog doorloopt, zal dit zeker effecten hebben op de half-waarde-tijd van de te onderzoeken biological.

C10. De dieren worden deels gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn. In bepaalde gevallen worden de dieren (tijdelijk) solitair gehuisvest (bijv. met verblijfscanule), hetgeen voldoende is beargumenteerd.

C11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is onvoldoende realistisch ingeschat en geclassificeerd. De DEC kan dit alleen volgen voor de experimenten in de wildtype dieren (muis en rat), maar onvoldoende voor de ziektemodellen. De klinische verschijnselen per model (en leeftijdsafhankelijk) ontbreken, waardoor de DEC het cumulatieve ongerief niet kan volgen en zonder voldoende inzicht moet vertrouwen op 30% licht, 65% matig zal zijn en maximaal 5% ernstig ongerief. Wat bij welk model hoort is onduidelijk.

C12. De integriteit van de dieren wordt fysiek/mentaal/gedragsmatig aangetast, fysiek en gedragsmatig in de experimenten met de wildtype muizen, maar ook mentaal in de ziektemodellen die immers model moeten staan voor hersenaandoeningen in de mens. Het is door het nagenoeg ontbreken van een beschrijving van de klinische verschijnselen niet mogelijk deze te expliciteren.

C13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven niet goed gedefinieerd specifiek wat betreft de ziektemodellen en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is daarmee ook niet goed vast te stellen. Zie de antwoorden bij 8, 11 en 12.

C15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Er vindt via het "intakeformulier voor een studie" (SIDS) een goede evaluatie plaats van wat er al bij de opdrachtgever is gedaan, en wat de ze onderzoeker nog moet gaan toevoegen. De onderzoeker heeft in zijn antwoord toegelicht wanneer er een ziektemodel moet worden ingezet, maar geeft niet aan waar dat model aan moet voldoen, en hoe met het kleinste aantal dieren kan worden gewerkt als humane eindpunten ontbreken. En of daarvoor het aantal dieren per proef moet worden gecorrigeerd.

C16. Het project is niet in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is niet zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Zie de antwoorden bij 8, 11 en 12.

C18. Er zullen in bijlage 1 grotendeels mannetjes worden ingezet, bij de ziektemodellen kan dat model-afhankelijk zijn. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om proeven met alleen mannelijke dieren uit te voeren voor de wildtype-studies.

Ethische afweging van de DEC:

CITAAT.

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, namelijk Preklinische evaluatie van biologicals, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren kan rechtvaardigen. Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan? De DEC heeft hierover al in de eerste vergadering uitgebreid gediscussieerd en had dusdanig veel vragen dat de aanvraag als onbeoordeelbaar is teruggestuurd. In de tweede aanvraag, is de aanvrager in de gelegenheid geweest de vragen die de DEC alsnog had te beantwoorden en de aanvraag daarop aan te passen, maar is daar naar het oordeel van de DEC niet volledig in geslaagd. De DEC is wel van mening dat het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de wildtype dieren zou worden aangedaan zou kunnen rechtvaardigen, maar de aantallen wildtype dieren en het bijbehorende ongerief zijn niet expliciet opgenomen. De strategie met betrekking tot de keuze voor een bepaald ziektemodel en de daar bijbehorende beschrijving van de ziektemodellen ontbreekt.

2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met in totaal 30% mild, 65% matig en max 5% ernstig ongerief. Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project ertoe bijdragen dat het PK/PD-profiel kan worden vastgesteld voor een bepaald biological. Het zou dan wel aannemelijk kunnen zijn dat de translationele doelstelling behaald zou kunnen worden. Omdat echter te veel fundamentele informatie ontbreekt heeft de DEC geen afweging kunnen maken: voor de wildtype dieren ontbreken aantallen en de bijbehorende ongeriefsinschatting en voor de ziektemodellen ontbreekt nog meer informatie.

3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat de

preklinische evaluatie van biologicals een substantieel belang kan vertegenwoordigen, maar dat één en ander in deze aanvraag niet voldoende helder is beschreven. Omdat er cruciale informatie ontbreekt kan de afweging niet zorgvuldig worden gemaakt. Daar dit de tweede revisie betreft voor deze aanvraag met een vragenronde met toelichting door de IvD, adviseert de DEC de aanvraag in de huidige vorm niet te vergunnen (zie ook E).

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

De DEC heeft, nadat de aanvrager de aanvraag heeft herschreven omdat deze niet toetsbaar was, vragen gesteld over de volgende onderwerpen: inkadering van het project, de te gebruiken modellen, het doel van het project, de te testen ziektebeelden/ziektmodellen, de fasering in het project, criteria op basis waarvan de ziektemodellen gebruikt worden, gebruik terminologie klant vs sponsor, de PDPK experimenten, het ongerief veroorzaakt door de ziektemodellen en beschrijving van de handelingen, de transleerbaarheid van de toedieningsroutes, wet- en regelgeving gebruik virale vectoren, het bestuderen van off target effecten, doel onderzoek in kader van registratie producten, criteria op basis waarvan het onderzoek gedaan wordt en in welke volgorde, de strategie van het project, de gedragsmetingen, het geslacht van de dieren, het aantal dieren in relatie tot de opzet van de proeven, afwijkende huisvesting, het ongerief, humane eindpunten en de NTS. In een tweede vragenronde heeft de DEC opnieuw vragen gesteld over de strategie, de criteria op basis waarvan een ziektemodel wordt gebruikt, de inkadering van het project in relatie tot de expertise van de aanvrager, de handelingen die de dieren ondergaan, de ziektemodellen, het ongerief, humane eindpunten, de 3V's en het aantal studies per jaar.

Het DEC advies is Negatief

CITAAT. De volgende tekortkomingen in de aanvraag: de ziektemodellen worden onvoldoende beschreven, gemotiveerd en gespecificeerd in klinische verschijnselen en specifieke humane eindpunten per model. De benodigde aantallen dieren niet zijn uitgesplitst in wildtype dieren en ziektemodellen.

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:
CITAAT.

Binnen de context

De DEC is unaniem van oordeel dat de meeste vragen relevant en bevredigend beantwoord zijn. Echter, dit geldt niet voor beschrijving en motivatie van het gebruik van de ziektemodellen. Juist daarover is door de DEC met de IvD uitgebreid gesproken tijdens de behandeling van de aanvraag. Ook zou de DEC het meer voor de hand liggend hebben gevonden dat bijlage 1 gebruikt was voor experimenten in wildtype dieren en een bijlage 2 voor de ziektemodellen. In dat geval had de DEC mogelijk positief kunnen adviseren over bijlage 1. De DEC benadrukt dat het onderdeel met wildtype dieren goed beschreven is en mogelijk tot een positief advies had kunnen leiden als dit apart was benoemd, beschreven en in getallen uitgedrukt.

Buiten de context

Er is binnen de commissie discussie geweest over de vraag op welk abstractieniveau een koepelaanvraag geschreven moet worden: zou ze erop moeten/mogen/willen vertrouwen dat een IvD erop toeziet dat in het experimentele plan (werkprotocol) alles nader wordt geëxpliciteerd, zodat de DEC alleen de afweging zou moeten maken over het aantal dieren met het bijbehorende maximale ongerief tegenover de opbrengsten? De DEC is van mening, zo was de conclusie, dat in koepelaanvragen meer gedetailleerde informatie opgenomen moet worden dan bijvoorbeeld bij deze aanvraag het geval is, omdat daarmee de haalbaarheid wordt bepaald waarover de DEC een oordeel moet vellen (zie ook de punten 8, 11, 12 en 13).

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden. U heeft in uw advies dilemma's benoemd. De benoemde dilemma's zijn helder onderbouwd. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

Aandachtspunten:

U geeft in uw advies aan dat vraag C20 over hergebruik niet van toepassing is omdat de dieren worden gedood in het kader van het experiment. Er is inderdaad geen sprake van hergebruik in dit project, maar bij deze vraag gaat het over de herkomst van dieren en niet de bestemming van de dieren in dit project: worden in dit project dieren gebruikt die al eerder in een proef zijn gebruikt?

Bij vraag 10 (Afwijkende huisvesting) beoordeelt u alleen de individuele huisvesting. De aanvrager geeft echter in de aanvraag ook aan dat er in sommige gevallen deprivatie van voedsel zal plaatsvinden. Dit wordt door de aanvrager niet toegelicht (duur/wijze van deprivatie) en onderbouwd (noodzaak). Ook heeft de aanvrager niet aangegeven op welke wijze de negatieve effecten op het welzijn van de dieren beperkt zullen worden. In de aanvraag verwijzen naar het NCad advies over dit onderwerp is niet voldoende. De handelwijze moet ook in de aanvraag worden opgenomen.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling

Doelstelling

CITAAT.

De hoofddoelstelling van de onderzoeken die in deze projectaanvraag worden beschreven is het bepalen van de distributie van biologicals in intacte modelorganismen (rat en muis). Daarnaast worden indien mogelijk farmacologie effecten van de biologicals bepaald.

Pharmacokinetics (PK) en pharmacodynamics (PD) van het biological worden vastgesteld met als doel het verkrijgen van relevante kennis (over dosis, toedieningsroute en target engagement) voor een goede translatie naar de kliniek en de daar behandelde ziektes mogelijk te maken.

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>CITAAT.</p> <p>Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van goedwerkende klinisch toepasbare biologicals. Biologicals zijn een nieuwe brede klasse geneesmiddelen met een veelbelovend potentieel. Met name voor de behandeling van aandoeningen waar juist klassieke middelen (chemisch gesynthetiseerde) te kort schieten, zoals bij neurodegeneratieve stoornissen en genetische aandoeningen blijken biologicals bijzonder effectief te zijn. Op basis van de verkregen informatie kan inzicht worden verkregen in de biodistributie, farmacokinetische (en farmacodynamische) effecten van deze klasse van geneesmiddelen, in door de European Medicines Evaluation Agency (EMEA) en de Food and Drug Administration (FDA) erkende onderzoeksmodellen. Voor deze doeleinden (een eerste stap in de ontwikkeling van effectieve en veilige behandelingen van ziekten bij de mens) wordt het gebruik van dieren, als maatschappelijk (en soms deels wettelijk) relevant beschouwd. Bovendien zal het uitvoeren van deze onderzoeken in kleine knaagdieren het gebruik van (grotere) dieren in het latere ontwikkelingsproces verminderen. Zoals eerder vermeld wordt het onderzoek uitgevoerd in opdracht van klanten. Dit zijn bedrijven bezig met ontwikkeling van de biologics. Deze klanten zijn directe stakeholders in het voorgestelde onderzoek. Daarnaast zijn patiënten en verzorgers indirecte stakeholders, aangezien zij belang hebben bij de ontwikkeling van geneesmiddelen.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>5.2 lid1</p>
<p>Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>De DEC zegt hierover het volgende: De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende wat betreft 3V. Echter, wat betreft specifiek de ziektemodellen is in de huidige beschrijving van de vergunningaanvraag onvoldoende gewaarborgd dat aan de 3V-beginselen voldaan zal worden. De aanvrager gaat wel voldoende in op de aspecten van vervanging en vermindering, maar doordat een goede beschrijving van de ziektemodellen met de daarbij behorende klinische verschijnselen (en indien van toepassing per leeftijdscategorie) ontbreekt, is onvoldoende opgenomen hoe daar optimale verfijning zal worden toegepast (pijnbestrijding, humane eindpunten).</p> <p>Het Secretariaat 5.2 lid1</p>

3V's

Vervanging	
	<p>3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals: CITAAT. Voordat het biological bij ons getest zal worden, is deze al gescreend in in vitro testen voor target engagement, werkzaamheid en cyto-toxiciteit. Alleen biologicals die in in vitro testen veelbelovend zijn, worden ingezet in dierproeven. Het onderzoeken van een biological in een dier stelt de klant in staat informatie te verkrijgen over de distributie (en soms ook werking) van het biological in een intact organisme en eventuele off-target effecten en toxiciteit. Deze informatie kan vooralsnog niet verzameld worden met proefdiervrije methoden.</p>
Verminderen	
	<p>3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals: Tijdens het opstellen van het experimentele ontwerp zal wordt gestreefd naar het verzamelen van voldoende informatie over de distributie (en werking) van het biological met zo min mogelijk dieren. Om dit te bereiken zullen we: - onze kennis van DMPK-screening studies in knaagdieren gebruiken om de juiste minimale groepsgrootte te bepalen. Indien nodig gebruiken we de effectgrootte, variatie en/of andere relevante informatie over het biological en de te bepalen farmacologische parameters om de groepsaantallen te bepalen op basis van een poweranalyse.</p> <ul style="list-style-type: none">- door het eventueel uitvoeren van een pilot studie om op basis van de verkregen resultaten de uiteindelijke minimale groepsgrootte te berekenen- door de dieren goed over de experimentele groepen te verdelen en tijdspunten zo te kiezen dat eventuele uitval opgevangen kan worden, zonder dat we monsters missen voor bepaalde tijdspunten.- door in het experimenteel ontwerp randomisatie, pilot groepen en verspringende administraties toe te passen voor de groepen, is het mogelijk negatieve gevolgen voor het dierwelzijn tijdig te signaleren en in te grijpen en/of de experimentele opzet herzien. <p>Waar mogelijk worden meerdere bloedmonsters uit een enkel dier verzameld, dit zou voor een verdere vermindering van het aantal benodigde dieren zorgen. In alle gevallen zal bij het verzamelen van de monsters worden gezorgd dat er zoveel mogelijk relevant materiaal wordt verzameld, zodat experimenten met additionele dieren kunnen worden voorkomen.</p>

Verfijnen	
	<p>3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals: CITAAT. - Voorafgaand aan de uitvoering van de experimenten wordt de klant gevraagd zoveel mogelijk relevante kennis over de test stof te delen hiervoor wordt wederom gebruik gemaakt van de study information data sheet (SIDS). Dat geldt zowel voor informatie betreffende de mogelijke targets en eventueel eerder geobserveerde bijwerkingen, als de kwaliteitscontrole van de test stof. Verder wordt gevraagd om informatie aangaande doseringsroutes en doses. Ook wordt gevraagd naar een onderbouwing van het gekozen diermodel.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Het risico op technische uitdagingen wordt geminimaliseerd door de experimentele handelingen uit te laten voeren door goed getrainde medewerkers en met het best beschikbare materiaal. Waar mogelijk proberen we in overleg met de klant of het mogelijk is te kiezen voor een alternatieve (seriële) bemonsteringstechniek (jugularis of CSF canulatie). - Welzijnsbewaking: in alle gevallen zullen dieren voor een in het experimentele protocol vastgelegde periode(s) worden geobserveerd, om mogelijke signalen van ongerief op te kunnen vangen. Wanneer er sprake is van ongerief kan op basis van door de IvD vastgestelde beslismomen worden besloten tot eventueel ingrijpen. Voor diermodellen worden specifieke beslismomen opgesteld die rekening houden met mogelijke symptomen die bij het model kunnen voorkomen. De beslismomen bevatten en lijst van symptomen passend bij het toegepaste diermodel. Op basis van geobserveerde symptomen en de ernst ervan wordt besloten tot extra observatie, extra zorg of wanneer nodig het toepassen van een humaan eindpunt. De symptomen variëren van bijvoorbeeld slechte vacht verzorging tot epileptiforme aanvallen. - Extra zorg: er wordt voor gezorgd dat er kooiverrijking wordt aangeboden (bijvoorbeeld speelartikelen en schuilplaatsen). Een verdere verfijning is het uitvoeren van de zogenaamde pampercare procedure, waarbij de dieren extra ondersteuning kunnen krijgen in de vorm van warmte, voeding of vocht, waar dit nodig is.

Hergebruik	Er is geen sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	--

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1. Distributie en effecten van potentiële nieuwe biologicals	HEP: <5%	CITAAT. Bij de beschreven type studies is de kans op het bereiken van een humaan eindpunt relatief klein. Er is immers al gekeken naar cyto-toxiciteit, moleculen zijn van biologische oorsprong en zullen dus over het algemeen geen heftige immuun response opwekken. Er is bij een aantal type toedieningen wel een risico op het beschadigen van vitale organen (hersenen / ruggengraat / perforatie van de slokdarm). Wanneer dit wordt geconstateerd op basis van symptomen zal een humaan eindpunt worden toegepast. Als punt van verfijning worden deze technieken uiteraard uitgebreid getraind voordat de techniek wordt gebruikt in experimenteel werk. Wanneer een dier tijdens het experiment pijn en/of ongerief vertoont dat niet past binnen de hieronder aangegeven ongerief classificatie, en er geen verbetering wordt verwacht, wordt het betreffende dier uit humane overwegingen getermineerd. De beslissing voor terminatie als gevolg van het bereiken een humaan eindpunt wordt genomen op basis van door de IvD goedgekeurde beslisboom die is gebaseerd op de OECD afgegeven richtlijnen ENV/JM/MOMO/2000/7.
Muizen (<i>Mus musculus</i>)	Ongerief: 5,0% Ernstig 65,0% Matig 30,0% Licht	Het ongerief kan niet goed beoordeeld worden.
Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	Ongerief: 5,0% Ernstig 65,0% Matig 30,0% Licht	Het ongerief kan niet goed beoordeeld worden. Aangezien voor ratten met name gebruik gemaakt zal worden van wild type dieren, is het aannemelijk dat het cumulatieve ongerief voor ratten anders is dan voor muizen. Dit kan niet uit de aanvraag worden herleid.

5 Samenvatting

De DEC adviseert de CCD om de aanvraag niet te vergunnen. De DEC heeft de volgende tekortkomingen gesignaleerd in de aanvraag: "de ziektemodellen worden onvoldoende beschreven, gemotiveerd en gespecificeerd in klinische verschijnselen en specifieke humane eindpunten per model. De benodigde aantallen dieren niet zijn uitgesplitst in wildtype dieren en ziektemodellen." De DEC is van oordeel dat de preklinische evaluatie van biologicals een substantieel belang kan vertegenwoordigen, maar dat één en ander in deze aanvraag niet voldoende helder is beschreven. Omdat er cruciale informatie

ontbreekt kan volgens de DEC de ethische afweging niet zorgvuldig worden gemaakt.

5.2 lid 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2 lid1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

De DEC heeft in haar advies aangegeven dat er binnen de commissie discussie is geweest over de vraag op welk abstractieniveau een koepelaanvraag geschreven moet worden: "zou ze erop moeten/mogen/willen vertrouwen dat een IvD erop toeziet dat in het experimentele plan (werkprotocol) alles nader wordt geëxpliciteerd, zodat de DEC alleen de afweging zou moeten maken over het aantal dieren met het bijbehorende maximale ongerief tegenover de opbrengsten?" De DEC is van mening, zo was de conclusie, dat in koepelaanvragen meer gedetailleerde informatie opgenomen moet worden dan bijvoorbeeld bij deze aanvraag het geval is, omdat daarmee de haalbaarheid wordt bepaald waarover de DEC een oordeel moet vellen. Het Secretariaat **5.2 lid1**

[Redacted text block]

5.2 lid1

[Redacted text block]

De DEC geeft in haar advies aan dat het onderdeel met wildtype dieren goed beschreven is en mogelijk tot een positief advies had kunnen leiden als dit apart was benoemd, beschreven en in getallen uitgedrukt. Het Secretariaat

[Redacted text block]

5.2 lid1

[Redacted text block]

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat 5.2 lid1

[Redacted text block]

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h
5.1 lid2e
5.1 lid2h



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 5.1 lid2e 20209284
Bijlagen
2

Datum 14 augustus 2020
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 5.1 lid2e ,

Op 31 januari 2020 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2e 20209284. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij wijzen uw aanvraag af. Dit betekent dat het op grond van artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) niet is toegestaan het project "Preklinische evaluatie van biofarmaceutica" te starten.

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie


Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie 5.1 lid2h (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 21 juli 2020. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 18 februari 2020 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op de helderheid van de formulering van de teksten in de aanvraag, het niet in lijn met de toelichting beantwoorden van de vragen in de formulieren, de opzet van de proeven, fasering binnen het project, de te onderzoeken ziektebeelden, de te gebruiken diermodellen, de onderbouwing van het aantal dieren, de interventies, de handelingen die de dieren ondergaan, het cumulatieve ongerief, de doelcategorie, referenties, interne en externe richtlijn waarnaar wordt verwezen, humane eindpunten, en de NTS. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

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

Datum:
14 augustus 2020
Aanvraagnummer:
AVD  20209284

De DEC heeft op 17 februari 2020 aangegeven van mening te zijn dat de door u ingediende aanvraag niet toetsbaar was en heeft ons geadviseerd u in de gelegenheid te stellen de vergunningaanvraag te herschrijven. Wij hebben u daarvoor de gelegenheid geboden. U heeft op 29 april 2020 een aangepaste aanvraag ingediend. De DEC heeft u vervolgens nog twee keer uitgebreid vragen gesteld. De DEC heeft ons vervolgens geadviseerd de aanvraag niet te vergunnen. De DEC heeft in haar advies aangegeven dat de aanvraag de volgende tekortkomingen bevat: de ziektemodellen worden onvoldoende beschreven, gemotiveerd en gespecificeerd in klinische verschijnselen en specifieke humane eindpunten per model. Daarnaast zijn de benodigde aantallen dieren niet uitgesplitst in wildtype dieren en ziektemodellen. De CCD kan zich vinden in het advies van de DEC en heeft besloten uw aanvraag niet te vergunnen. Hieronder lichten wij dit besluit verder toe.

Datum:
14 augustus 2020
Aanvraagnummer:
AVC 11000 20209284

Vervanging, vermindering en verfijning:

Uit artikel 10 lid 1 sub a van de wet volgt dat het verboden is een dierproef uit te voeren als het doel ook kan worden bereikt zonder het gebruik van dieren (vervanging), door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt (vermindering) of door middel van een dierproef waarbij de dieren minder ongerief ondergaan (verfijning).

Om dit te kunnen beoordelen is van belang dat duidelijk is welke diermodellen worden gebruikt, welke handelingen de dieren ondergaan, welk ongerief de dieren ondergaan, hoe het ongerief van de dieren beperkt wordt en op basis van welke criteria besloten wordt proeven wel/niet in te zetten of voort te zetten. Aangezien deze informatie in uw aanvraag niet voldoende is beschreven, zijn wij er niet van overtuigd dat u voldoet aan de vereisten van de 3V's. Hieronder zullen wij dit verder toelichten:

-De te onderzoeken diermodellen zijn niet voldoende beschreven. In de aanvraag wordt bijvoorbeeld niet voldoende aandacht besteed aan de negatieve effecten van de diermodellen op het welzijn van de dieren, en het beperken van het ongerief veroorzaakt door de ziektebeelden. Bovendien wordt bij de humane eindpunten geen aandacht besteed aan de verschillende ziektebeelden. Aangezien niet duidelijk is welke effecten de ziektebeelden hebben op het welzijn van de dieren, kan niet worden beoordeeld of het ongerief correct is ingeschat. Ook is niet duidelijk hoe vaak gebruik gemaakt zal worden van ziektemodellen, op basis van welke criteria hiertoe besloten zal worden en voor welke onderzoeksvragen een bepaald transgeen diermodel gekozen zal worden (er worden immers meerdere Alzheimer en Huntington modellen benoemd). Wij zijn er daarom niet van overtuigd dat u voldoet aan de vereisten van vermindering en verfijning.

-De humane eindpunten zijn te algemeen beschreven: U zegt hierover het volgende "Wanneer een dier tijdens het experiment pijn en/of ongerief

vertoont dat niet past binnen de hieronder aangegeven ongerief classificatie, en er geen verbetering wordt verwacht, wordt het betreffende dier uit humane overwegingen getermineerd. De beslissing voor terminatie als gevolg van het bereiken een humaan eindpunt wordt genomen op basis van door de IvD goedgekeurde beslisboom....." Op basis van deze informatie zijn wij er niet van overtuigd dat onnodig ongerief aan de dieren wordt voorkomen.

Datum:
14 augustus 2020
Aanvraagnummer:
AVC 11000 20209284

-U geeft aan dat er in sommige gevallen deprivatie van voedsel zal plaatsvinden. Dit wordt echter niet toegelicht (duur/wijze van deprivatie) en onderbouwd (noodzaak). Ook heeft u niet aangegeven op welke wijze de negatieve effecten op het welzijn van de dieren die daarmee te maken krijgen beperkt zullen worden. Aangezien het alleen is toegestaan af te wijken van bijlage III van de richtlijn als dit noodzakelijk is om wetenschappelijke redenen, of redenen van dierenwelzijn (Dierproevenbesluit 2014, artikel 7 lid 1 sub a en lid 6), kan deprivatie niet worden toegestaan.

-U maakt bij de beschrijving van het ongerief geen onderscheid tussen ratten en muizen. In tegenstelling tot muizen, worden voor ratten met name wild type dieren gebruikt. Aangezien de diermodellen niet voldoende zijn beschreven, kunnen wij niet beoordelen of het cumulatieve ongerief van de ratten gelijk is aan dat van de muizen.

-U geeft (in reactie op vragen van de DEC aan) dat de strategie van de dierproeven voor een groot deel afhankelijk is van de strategische keuzes door de klanten. U geeft aan hier maar weinig invloed op uit te kunnen oefenen. Gezien de beperkte invloed die u heeft op de uitvoering van het project en de maar in beperkt mate beschreven keuzemomenten en bijbehorende criteria, zijn wij er niet voldoende van overtuigd dat u altijd zorgvuldige besluiten zal nemen in het kader van de 3V's.

Schade baten analyse:

Uit artikel 10 lid 1 onder c van de wet volgt dat het verboden is een dierproef uit te voeren waarvan het belang van de proef niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend. Om dit te kunnen beoordelen maken wij een analyse van de schade en de baten die het project oplevert, waarbij wordt nagegaan of de schade in de vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade bij de dieren wordt gerechtvaardigd door het te verwachten resultaat met inachtneming van de ethische overwegingen, en op termijn voordelen kan opleveren voor mens, dier of milieu (artikel 10a2 tweede lid sub d van de wet). Zoals hierboven aangegeven, kunnen wij niet beoordelen of de ongeriefsclassificatie correct is, of voldoende gedaan wordt om het ongerief van de dieren te beperken en of onnodig gebruik van dieren voorkomen wordt. Daarnaast kunnen wij het belang van het project niet

beoordelen. Bij de beschrijving van de achtergrond van het project verstrekt u namelijk geen informatie over de te onderzoeken ziektebeelden en de noodzaak om daarvoor biologicals te ontwikkelen. Vanwege het ontbreken van informatie over zowel de schade aan de dieren als het belang van het project is het niet mogelijk om een schade-baten analyse te kunnen maken

Datum:
14 augustus 2020
Aanvraagnummer:
AVD **11000** 20209284

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 93118, 2509 AC 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. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

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 vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum:

14 augustus 2020

Aanvraagnummer:

AVD  20209284

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

i.o.

5.1 lid2h

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Aanvraagnummer:

AVD5.1 lid2n 20209284

Weergave wet- en regelgeving

Wet op de dierproeven:

Artikel 1d

1 Een dierproef wordt slechts verricht wanneer het beoogde resultaat niet kan worden bereikt door middel van een wetenschappelijk verantwoorde methode of onderzoeksstrategie waarbij geen levende dieren worden gebruikt.

2 Het aantal dieren dat in projecten wordt gebruikt, wordt tot het minimum beperkt zonder dat de doelstellingen van het project in gedrang komen.

Artikel 10

1 Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel

a. 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;

b. dat kan worden bereikt met behulp van een andere methode of beproevingsstrategie waarbij geen levende dieren worden gebruikt en die in de wetgeving van de Europese Unie is erkend;

c. waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.

Artikel 10a2

1 De centrale commissie dierproeven verleent slechts een projectvergunning voor een project indien:

a. het project vanuit wetenschappelijk of onderwijskundig oogpunt verantwoord of wettelijk vereist is;

b. de doeleinden van het project het gebruik van dieren rechtvaardigen;

c. het project zo is opgezet dat de dierproeven zo humaan en milieuvriendelijk mogelijk kunnen worden uitgevoerd; en

2 De projectbeoordeling omvat in het bijzonder:

a. een beoordeling van de doelstellingen van het project en de voorspelde wetenschappelijke opbrengsten of educatieve waarde;

b. een beoordeling van de vraag of het project in overeenstemming is met artikel 10;

Aanvraagnummer:

AVD ~~5.1 lid 2f~~ 20209284

- c. een beoordeling van de indeling van het project naar de ernst van de dierproeven;
- d. een analyse van de schade en de baten die het project oplevert, waarbij wordt nagegaan of de schade in de vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade bij de dieren wordt gerechtvaardigd door het te verwachte resultaat met inachtneming van de ethische overwegingen, en op termijn voordelen kan opleveren voor mens, dier of milieu;
- e. een beoordeling van de motivering waarom wordt afgeweken van het bij of krachtens de artikelen 1e, eerste lid, 10e, tweede tot en met het vierde lid, 10f, eerste en vierde lid, 10g, eerste lid, 10h, eerste lid, 11, eerste lid, 13, derde lid, 13c, tweede lid, bepaalde, dan wel van de redenen, bedoeld in artikel 13f, tweede lid, onderdeel f;

Dierproevenbesluit 2014:

Artikel 7

1 De fokker, de leverancier en de gebruiker zorgen ervoor dat:

a. alle dieren beschikken over huisvesting, een omgeving, voedsel, water en verzorging die passend zijn voor hun gezondheid en welzijn en welke ten minste voldoet aan de in bijlage III van de richtlijn gestelde eisen met ingang van de in die bijlage bij die eisen genoemde data;

6 Van het eerste lid, aanhef en onderdeel a, kan worden afgeweken:

a. om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid, of

b. om wetenschappelijke redenen, mits dit noodzakelijk is voor de uitvoering van het projectvoorstel waarvoor een projectvergunning is verleend.

7 In aanvulling op het zesde lid kan Onze Minister om wetenschappelijke redenen of redenen van dierenwelzijn of diergezondheid op verzoek een ontheffing verlenen van de verplichtingen op grond van het eerste lid, aanhef en onder a.

5.1 lid2e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: dinsdag 3 november 2020 09:57
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 20209284

28

Geachte 5.1 lid2h

Op 31-01-2020 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Preklinische evaluatie van biofarmaceutica' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20209284.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op de helderheid van de formulering van de teksten in de aanvraag, het niet in lijn met de toelichting beantwoorden van de vragen in de formulieren, de opzet van de proeven, fasering binnen het project, de te onderzoeken ziektebeelden, de te gebruiken diermodellen, de onderbouwing van het aantal dieren, de interventies, de handelingen die de dieren ondergaan, het cumulatieve ongerief, de doelcategorie, referenties, interne en externe richtlijn waarnaar wordt verwezen, humane eindpunten, en de NTS.

De CCD heeft besloten de vergunning af te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 14-8-2020.

Hieronder is de reden van afwijzen weergegeven zoals weergegeven in de beschikking:

De DEC heeft op 17 februari 2020 aangegeven van mening te zijn dat de door u ingediende aanvraag niet toetsbaar was en heeft ons geadviseerd u in de gelegenheid te stellen de vergunningaanvraag te herschrijven. Wij hebben u daarvoor de gelegenheid geboden. U heeft op 29 april 2020 een aangepaste aanvraag ingediend. De DEC heeft u vervolgens nog twee keer uitgebreid vragen gesteld. De DEC heeft ons vervolgens geadviseerd de aanvraag niet te vergunnen. De DEC heeft in haar advies aangegeven dat de aanvraag de volgende tekortkomingen bevat: de ziektemodellen worden onvoldoende beschreven, gemotiveerd en gespecificeerd in klinische verschijnselen en specifieke humane eindpunten per model. Daarnaast zijn de benodigde aantallen dieren niet uitgesplitst in wildtype dieren en ziektemodellen. De CCD kan zich vinden in het advies van de DEC en heeft besloten uw aanvraag niet te vergunnen. Hieronder lichten wij dit besluit verder toe. Vervanging, vermindering en verfijning: Uit artikel 10 lid 1 sub a van de wet volgt dat het verboden is een dierproef uit te voeren als het doel ook kan worden bereikt zonder het gebruik van dieren (vervanging), door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt (vermindering) of door middel van een dierproef waarbij de dieren minder ongerief ondergaan (verfijning). Om dit te kunnen beoordelen is van belang dat duidelijk is welke diermodellen worden gebruikt, welke handelingen de dieren ondergaan, welk ongerief de dieren ondergaan, hoe het ongerief van de dieren beperkt wordt en op basis van welke criteria besloten wordt proeven wel/niet in te zetten of voort te zetten. Aangezien deze informatie in uw aanvraag niet voldoende is beschreven, zijn wij er niet van overtuigd dat u voldoet aan de vereisten van de 3V's. Hieronder zullen wij dit verder toelichten: -De te onderzoeken diermodellen zijn niet voldoende beschreven. In de aanvraag wordt bijvoorbeeld niet voldoende aandacht besteed aan de negatieve effecten van de diermodellen op het welzijn van de dieren, en het beperken van het ongerief veroorzaakt door de ziektebeelden. Bovendien wordt bij de humane eindpunten geen aandacht besteed aan de verschillende ziektebeelden. Aangezien niet duidelijk is welke effecten de ziektebeelden hebben op het welzijn van de dieren, kan niet worden beoordeeld of het ongerief correct is ingeschat. Ook is niet duidelijk hoe vaak gebruik gemaakt zal worden van ziektemodellen, op basis van welke criteria hiertoe besloten zal worden en voor welke onderzoeksvragen een bepaald transgeen diermodel gekozen zal worden (er worden immers meerdere alzheimer en Huntington modellen benoemd). Wij zijn er daarom niet van overtuigd dat u voldoet aan de vereisten van vermindering en verfijning. -De humane eindpunten zijn te algemeen beschreven: U zegt hierover het volgende "Wanneer een dier tijdens het experiment pijn en/of ongerief vertoont dat niet past binnen de hieronder aangegeven ongerief classificatie, en er geen verbetering wordt verwacht, wordt het betreffende dier uit humane overwegingen getermineerd. De beslissing voor terminatie als gevolg van het bereiken een humaan eindpunt wordt genomen op basis van door de IvD goedgekeurde beslisboom....." Op basis van deze informatie zijn wij er niet van overtuigd dat onnodig ongerief aan de dieren wordt voorkomen. -U geeft aan

dat er in sommige gevallen deprivatie van voedsel zal plaatsvinden. Dit wordt echter niet toegelicht (duur/wijze van deprivatie) en onderbouwd (noodzaak). Ook heeft u niet aangegeven op welke wijze de negatieve effecten op het welzijn van de dieren die daarmee te maken krijgen beperkt zullen worden. Aangezien het alleen is toegestaan af te wijken van bijlage III van de richtlijn als dit noodzakelijk is om wetenschappelijke redenen, of redenen van dierenwelzijn (Dierproevenbesluit 2014, artikel 7 lid 1 sub a en lid 6), kan deprivatie niet worden toegestaan. -U maakt bij de beschrijving van het ongerief geen onderscheid tussen ratten en muizen. In tegenstelling tot muizen, worden voor ratten met name wild type dieren gebruikt. Aangezien de diermodellen niet voldoende zijn beschreven, kunnen wij niet beoordelen of het cumulatieve ongerief van de ratten gelijk is aan dat van de muizen. - U geeft (in reactie op vragen van de DEC aan) dat de strategie van de dierproeven voor een groot deel afhankelijk is van de strategische keuzes door de klanten. U geeft aan hier maar weinig invloed op uit te kunnen oefenen. Gezien de beperkte invloed die u heeft op de uitvoering van het project en de maar in beperkt mate beschreven keuzemomenten en bijbehorende criteria, zijn wij er niet voldoende van overtuigd dat u altijd zorgvuldige besluiten zal nemen in het kader van de 3V's. Schade baten analyse: Uit artikel 10 lid 1 onder c van de wet volgt dat het verboden is een dierproef uit te voeren waarvan het belang van de proef niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend. Om dit te kunnen beoordelen maken wij een analyse van de schade en de baten die het project oplevert, waarbij wordt nagegaan of de schade in de vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade bij de dieren wordt gerechtvaardigd door het te verwachten resultaat met inachtneming van de ethische overwegingen, en op termijn voordelen kan opleveren voor mens, dier of milieu (artikel 10a2 tweede lid sub d van de wet). Zoals hierboven aangegeven, kunnen wij niet beoordelen of de ongeriefsclassificatie correct is, of voldoende gedaan wordt om het ongerief van de dieren te beperken en of onnodig gebruik van dieren voorkomen wordt. Daarnaast kunnen wij het belang van het project niet beoordelen. Bij de beschrijving van de achtergrond van het project verstrekt u namelijk geen informatie over de te onderzoeken ziektebeelden en de noodzaak om daarvoor biologicals te ontwikkelen. Vanwege het ontbreken van informatie over zowel de schade aan de dieren als het belang van het project is het niet mogelijk om een schade-baten analyse te kunnen maken

In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U geeft in het advies op heldere wijze de discussies weer die in de DEC hebben plaatsgevonden. U heeft in uw advies dilemma's benoemd. De benoemde dilemma's zijn helder onderbouwd. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen. Aandachtspunten: U geeft in uw advies aan dat vraag C20 over hergebruik niet van toepassing is omdat de dieren worden gedood in het kader van het experiment. Er is inderdaad geen sprake van hergebruik in dit project, maar bij deze vraag gaat het over de herkomst van dieren en niet de bestemming van de dieren in dit project: worden in dit project dieren gebruikt die al eerder in een proef zijn gebruikt? Bij vraag 10 (Afwijkende huisvesting) beoordeelt u alleen de individuele huisvesting. De aanvrager geeft echter in de aanvraag ook aan dat er in sommige gevallen deprivatie van voedsel zal plaatsvinden. Dit wordt door de aanvrager niet toegelicht (duur/wijze van deprivatie) en onderbouwd (noodzaak). Ook heeft de aanvrager niet aangegeven op welke wijze de negatieve effecten op het welzijn van de dieren beperkt zullen worden. In de aanvraag verwijzen naar het NCad advies over dit onderwerp is niet voldoende. De handelswijze moet ook in de aanvraag worden opgenomen.

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

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl