

Inventaris Wob-verzoek W22-03										
		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTSxxxx	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
15a	Advies aan CCD concept 10 augustus 2017				x	x	x		x	
15b	Advies aan CCD, d.d. 22 augustus 2017				x	x	x		x	
15c	advies aan CCD, d.d. 26 september 2017				x	x	x		x	
NB: de documenten hebben de nummers 15a, 15b en 15c gekregen, omdat ze na document 15 in het reeds openbaargemaakte dossier komen.										



Datum 10-08-2017  
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven  
AVD **5.1 lid2h**

## Advies aan CCD

B

Instelling: **5.1 lid2h**  
Onderzoeker: **5.1 lid2e**  
Project: **1** vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.  
Aanvraagnummer: AVD **5.1 lid2h**  
Betreft: Nieuwe aanvraag  
Categoriën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie  
Bescherming van het milieu




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

# Overzicht van opmerkingen bij AdviesNotaCCD\_1 [redacted] .pdf

Pagina: 1

---

 Nummer: 1      Auteur: [redacted]      Onderwerp: Markering      Datum: 10-8-2017 17:07:32

<b>Proces</b>	<p>De DEC is nog de volgende vraag gesteld:  U adviseert deze aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van de herkomst en het gebruik van <b>5.1 lid2h</b>  U verwijst hierbij naar een eerder door de CCD afgegeven verklaring van geen bezwaar (d.d. 25 april 2016). Kunt u verhelderen welke informatie u in de aanvraag nog mist die de aanvrager nader dient te onderbouwen?</p> <p>De volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager: </p> <p>1) De NTS is erg lang  zou maximaal ongeveer 500 woorden mogen bevatten. Graag deze  orten.</p> <p>2) De onderbouwing van de dieraantallen is te summier. Graag ontvangen wij per bijlage een onderbouwing van de verwachte dieraantallen per diersoort met per diersoort de spreiding in het verwachte ongerief. Hierbij dient ook vermeld te worden op basis waarvan deze aantallen worden verwacht (aantal studies, gemiddelde grootte studies, aantal malen hergebruik etc.).</p> <p>Afhankelijk van het antwoord van de DEC zal de aanvrager nog gevraagd worden het gebruik van <b>5.1 lid2h</b> nader te onderbouwen.</p>			
<b>Naam proef</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Stam</b>	<b>Aantal dieren</b>	<b>Herkomst</b>
<b>3.4.4.1 General Toxicology</b>				
<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology</b>				
<b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)</b>				
<b>3.4.4.4 Ecotoxicology</b>				

Er wordt door de aanvrager in elke bijlage geen uitsplitsing in dieraantallen en ongerief per diersoort weergegeven.

De enige beschikbare informatie is het totaal aantal dieren voor het hele project:

- Estimated maximum number of animals over the 5-year projected period
- Mouse 22500
  - Rat 190000
  - Hamster 200
  - Guinea pig 1600
  - Rabbit 22250
  - Dog 2600
  - Cat 750
  - Minipig 1200



## Pagina: 2

---

Nummer: 1      Auteur: **S.1 lid2e**      Onderwerp: Notitie Datum: 11-8-2017 10:41:02  
en die vraag dan over wat we niet snappen aan water en voedselrestrictie

---

Nummer: 2      Auteur: **S.1 lid2e**      Onderwerp: Notitie Datum: 11-8-2017 10:26:29  
en niet heel lekker leesbaar

Clawed frog 2750  
Fish 22000

In bijlage 3.4.4.1 zullen 50-60% van de dieren (niet zijnde kikkers en vissen) gebruikt worden.

In bijlage 3.4.4.2 zullen 30-40% van de dieren (niet zijnde kikkers en vissen) gebruikt worden.

De ongeriefsclassificaties zijn ook alleen per bijlage benoemd, niet opgesplitst naar diersoort.

Bijlage 3.4.4.1: 40-45% licht; 50-55% matig; <5% ernstig

Bijlage 3.4.4.2: 40-45% licht; 50-55% matig; <5% ernstig

Bijlage 3.4.4.3: 45-50% licht; 40-50% matig; <1% ernstig

Bijlage 3.4.4.4: acute studies: 40-50% licht; 40-50% matig; <10% ernstig

Bijlage 3.4.4.4: chronische studies: 55-65% licht; 35-45% matig; <1% ernstig

Over huisvesting zegt de aanvrager in de bijlagen 3.4.4.1-3.4.4.3:

Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible.

En in bijlage 3.4.4.3: In addition, animals in the mass-balance phase of an ADME study will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 7 days and animals in the kinetic phase of an ADME study will be single-housed on a bottom grid for maximally 7 days in order to prevent coprophagy.

Over pijnbestrijding schrijft de aanvrager in bijlagen 3.4.4.1-3.4.4.3:

Anesthesia and analgesia will be used perioperative during surgery, anesthesia prior to euthanasia of animals and/or during blood/tissue collection (rodents). In general, no anesthesia or analgesia will be used as a relief for pain putatively caused by test substance as this is not compliant with the study objectives. Superficial/non-invasive methods can be used to reduce pain sensation.

Over doden van dieren schrijft de aanvrager:

If mortality is not a study end point, an evaluation will be made to determine if an animal is suitable for re-use or training purposes.

In bijlage 3.4.4.3: Large animals (dogs, cats and minipigs) will mostly be re-used after a (DM)PK study.

## Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

<b>Locatie uitvoering experimenten</b>	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
<b>Maatschappij</b>	Er wordt niet verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn.

### 2 DEC advies

<b>DEC-advies</b>	<p>De aanvraag betreft een paraplu aanvraag van <b>5.1 lid 2h</b>.</p> <p>Dit betekent dat de DEC niet op stof/product niveau kan toetsen, aangezien stof/product informatie op voorhand niet beschikbaar is. Niettemin is de aanvraag toetsbaar, op basis van de samenhang van de diverse studies en het feit dat de studies richtlijn gedreven zijn.</p> <p>De dieren worden gehuisvest conform bijlage III van Richtlijn 2010/63/EU. In specifieke gevallen kan hiervan worden afgeweken om wetenschappelijke en/of dierenwelzijnsredenen. Deze worden in de aanvraag goed onderbouwd (tijdelijk verblijf in metabolisme kooien, of individuele huisvesting om vechtgedrag te voorkomen, of om beschadiging van instrumentatie of beïnvloeding van dermale blootstelling te voorkomen).</p> <p>Het ongerief is door de onderzoekers per appendix ingeschat, op basis waarvan een algemene inschatting voor de gehele project aanvraag is gemaakt. Het ongerief dat veroorzaakt wordt door de uitvoering van de dierproeven (procedures) is goed te voorspellen en zal zelden de classificatie matig overschrijden.</p> <p>Het geslacht van de dieren wordt over het algemeen voorgeschreven in de test richtlijnen. Sommige richtlijnen schrijven gebruik van beide geslachten voor, andere richtlijnen laten de geslachtskeuze open, soms zijn er wetenschappelijke redenen voor gebruik van mannelijke of slechts vrouwelijke dieren. Soms kan de keuze voor één geslacht worden gebaseerd op resultaten van eerder onderzoek (uit een of meerdere studies uit een van de appendices of reeds beschikbare gegevens). De informatie verzameld in de vragenlijst uit de project aanvraag zal mede bepalen of het onderzoek met beide geslachten of met het meest gevoelige geslacht voor de betreffende stof of eindpunt wordt uitgevoerd. De <b>5.1 lid 2h</b> is van mening dat dit afdoende is beschreven in de project aanvraag en appendices.</p> <p>Wanneer honden, katten of varkens niet worden gedood in het kader van</p>
-------------------	--

## Pagina: 4

- 
-  Nummer: 1      Auteur: 5.1 lid2a      Onderwerp: Notitie Datum: 11-8-2017 10:28:47  
dit hebben we wel vaker zo vergund, kan ook nog afhangen van de voorkeur van de klant, dus daar hebben ze niet altijd alle invloed op.
- 
-  Nummer: 2      Auteur: 5.1 lid2a      Onderwerp: Notitie Datum: 10-8-2017 17:08:11  
afhankelijk van de richtlijn. Dit is echter niet altijd benoemd in de richtlijn. Moeten we hier nog iets van vinden? Als het niet benoemd is om en om beide geslachten? Nog nader naar vragen?



de studie, (...) kan hergebruik of **1**erplaatsing worden overwogen. Bij pharmaco/toxicokinetisch onderzoek (beschreven in appendix 3) kunnen dieren na een wachtperiode worden hergebruikt indien het voorafgaande ongerief beperkt is gebleven tot maximaal matig. Bij een zeer gering percentage dieren (bijvoorbeeld katten) kan **2**dooptie tot de mogelijkheden behoren.

Ethische afweging van de DEC:

De centrale morele vraag is of de nadelige gevolgen voor de meer dan 260000 dieren uit de projectaanvraag met ongerief scores van mild tot ernstig opweegt tegen de informatie die wordt verkregen uit de dierstudies die nodig zijn om een veiligheidsbeoordeling voor mens, dier en/of milieu uit te voeren voor stoffen en producten die op de markt worden gebracht.

Voor de samenleving is het van groot belang dat de stoffen en producten die op de markt komen veilig zijn voor mens, dier en milieu.

Veiligheidseisen gelden niet alleen voor de toepassing van de stof of product, maar ook voor productie, vervoer en opslag. Veiligheidseisen zijn vastgelegd in (inter)nationale wet- en regelgeving en voor dat doel wordt er door autoriteiten onder meer om gegevens gevraagd die alleen uit proefdieronderzoek kunnen worden verkregen. Voor overheden is het van groot belang om de juiste informatie te verkrijgen op basis waarvan veiligheidsrisico's kunnen worden ingeschat.

Hier tegenover staat dat het doen van dierproeven maatschappelijk als problematisch wordt beschouwd en de voorkeur gegeven zou worden aan niet-dierproef afhankelijke technieken. Voor de in deze aanvraag beschreven dierproeven zijn nog geen - door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerde - alternatieven beschikbaar.

Voor de proefdieren worden geen belangen gediend maar wel geschaad (ongerief, aantasting welzijn en integriteit).



De industrie die de stoffen/producten op de markt brengt heeft een commercieel belang, maar heeft evenzeer belangen met betrekking tot de veiligheid van die stoffen/producten. Gezien de tijd en kosten die gepaard gaan met de uitvoering van dierproeven zal de industrie deze studies zoveel mogelijk willen beperken het geen het risico op niet-noodzakelijke dierproeven verder minimaliseert.

Voor de vergunninghouder is er financieel belang, immers **5.1 lid 2h** die zich richt op wettelijk verplicht onderzoek dankt hieraan haar bestaansrecht. Echter, de vergunninghouder is ook betrokken bij de ontwikkeling en uitvoering van diverse in vitro of in silico alternatieven voor dierproeven en zal daar waar beschikbaar en mogelijk deze alternatieven ook aanbieden of resultaten hieruit aanwenden voor verfijning van richtlijn gedreven studies. Tevens is er een belang voor de



## Pagina: 5

---

 Nummer: 1	Auteur: 5.1 lid 2e	Onderwerp: Markering	Datum: 11-8-2017 10:29:23
 Nummer: 2	Auteur: 5.1 lid 2e	Onderwerp: Markering	Datum: 11-8-2017 10:30:07

wat is het verschil tussen herplaatsing en adoptie in deze context? volgens mij is dat hetzelfde en deze zinnen lijken dan tegenstrijdig aan elkaar.

vergunninghouder om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren in relatie tot dierenwelzijn en maatschappelijk draagvlak.

Overheden stellen methodieken voor veiligheidsbeoordeling vast en verplichten producenten hiervoor relevante gegevens aan te leveren. Die gegevens komen uit allerlei domeinen inclusief fysisch-chemische eigenschappen, milieu/residu veld studies, informatica, en biologie. Van dat laatste betreft een klein deel onderzoek aan levende dieren die onder de Wod vallen. Deze proefdierstudies worden volgens internationale test richtlijnen uitgevoerd, welke door overheden zijn voorgeschreven. De resultaten van de proefdier studies zijn voorspellend voor de mogelijke schadelijke werking van de stof/product voor mens, dier en milieu. Het project is in de ogen van de DEC dan ook van groot maatschappelijk belang. De vergunninghouder is gespecialiseerd in het uitvoeren van richtlijn gedreven onderzoek voor derden en is in staat om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren met aandacht voor dierenwelzijn. Het grote aantal dieren wordt behalve door de aard van de dierproeven vooral bepaald door de verwachte werkportefeuille. Welke dierproeven moeten worden uitgevoerd alsook op welke wijze waarop dit dient te gebeuren wordt in belangrijke mate door overheden bepaald. Meewegende dat het onderzoek door overheden wordt voorgeschreven, de aanvrager optimaal invulling geeft aan 3V's, beschikt over voldoende gekwalificeerd personeel en adequate infrastructuur, een uitstekende record heeft met de uitvoering van dergelijk onderzoek en de haalbaarheid als zeer hoog wordt ingeschat is de DEC van mening dat het beschreven ongerief van de dieren opweegt tegen het belang van het in dit project beschreven dierproeven.

Op basis van bovenstaand kan de 5.1 lid2h concluderen dat het gebruik van de dieren binnen dit project gerechtvaardigd is.

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

De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld over o.a.: de strategie, samenhang tussen de appendici, verwijzing naar testrichtlijnen, afwijkende huisvesting, verwijzing naar SOPs, hergebruik, NTS.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

De DEC adviseert positief op voorwaarde van nadere onderbouwing van 5.1 lid2h en gebruik van 5.1 lid2h

De argumentatie zoals eerder gedeeld met de CCD de visie hierop weergegeven in brief d.d. 25 april 2016 van de CCD aan de VGH geeft afdoende informatie voor de DEC om op voorhand een positief advies te

kunnen geven.

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.  
Het uitgebrachte advies is unaniem tot stand gekomen. 1 DEC lid was niet aanwezig tijdens de vergadering op 31 juli 2017, maar heeft schriftelijk aangegeven positief te adviseren over deze project aanvraag.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:  
Voor sommige proefdierstudies zijn in vitro alternatieven beschikbaar. Echter, deze worden nog niet door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerd. Daar waar autoriteiten deze alternatieven niet accepteren zullen nog steeds dierproeven vereist zijn voor de registratie of toelating van stoffen/producten.  
Wereldwijd worden steeds nieuwe stoffen op de markt gebracht waaraan de samenleving hoge eisen worden gesteld met betrekking tot de veiligheid daarvan. De 5.1 lid2h kan niet waarderen wat het belang is van elk van deze nieuwe stoffen/producten aangezien de diversiteit in stoffen/producten en gebruikers (maatschappij, dieren, patiënten, beroepsmatig, etc) groot is en omdat informatie over specifieke stoffen en producten in een 5.1 lid2b parapluaanvraag niet bekend zijn. Wel erkent de DEC op voorhand het grote belang van veiligheidseisen van alle in de productaanvraag genoemde categorieën van stoffen en producten.

### 3 Kwaliteit DEC advies


<b>Kwaliteit DEC-advies</b>	Het DEC-advies is volledig.
	Er zijn DEC leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag vanwege onafhankelijkheid of onpartijdigheid. Er zijn geen DEC-leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag. Alle leden hebben onpartijdig en onafhankelijk deel kunnen nemen aan de advisering. 1 lid is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, in verband met de betrokkenheid bij het opstellen van deze appendix.
Het DEC advies is volledig en goed onderbouwd.	


### 4 Inhoudelijke beoordeling

<b>Belangen-verstrengeling</b>	Geen van de medewerkers van het Secretariaat heeft een arbeidsrelatie gehad met de aanvrager die minder dan 5 jaar geleden is beëindigd of heeft andere belangen die mogelijk zouden kunnen leiden tot oneigenlijke beïnvloeding.
--------------------------------	---

## Pagina: 7

---

 Nummer: 1    Auteur: 5.1 lid 2e    Onderwerp: Notitie Datum: 10-8-2017 17:09:10  
moeten we hier iets van vinden? Lijkt mij niet meer volledig onpartijdig die persoon.

 Nummer: 2    Auteur: 5.1 lid 2e    Onderwerp: Notitie Datum: 11-8-2017 10:31:35  
ja dat vond ik ook raar, dat wekt dan de suggestie dat de onderlingen bijlagen niets met elkaar te maken hebben terwijl eerder wordt betoogd dat dit wel zo is (dus een project)



<p><b>Doelstelling</b> Doelstelling</p>	<p>Citaat: The objective of this project is to authorize rodent and non-rodent (excluding non-human primates) studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of substances, and to assess information on substances during manufacture and use. When studies are requested in order to meet regulatory requirements, they will be performed in compliance with relevant national and international legislation. The guidance given in the various guidelines is followed in the design of safety evaluation programs and in the design of studies. The technical implementation of these studies are described in the test guidelines. The applicable test guideline depends on the exposure, the intended use of the substance and applicable legislation. The respective test guideline(s) will be listed in the study plan (protocol) of each study.</p> <p>The program of work defined under this project proposal may take place early in the discovery stage (i.e. pre-clinical candidate selection and refinement), in later stages of development of substances (i.e. pharmacokinetic profiling for dose selection in advance of pivotal safety studies, clinical trials, or kinetic analysis to refine environmental residue models and acceptable intake levels), or for dose level selection purposes, and may therefore start at any point in the development process. Studies are performed to either directly meet the requirements of various regulatory authorities worldwide or as part of a robust supporting strategy used to evaluate research strategies.</p> <p>In summary, studies under this project proposal will contribute to safe exposure of humans, animals and the environment to a wide range of substances (e.g. chemicals, biocides, plant production products, pharmaceuticals, vaccines, medical products, foods/feeds).</p> <p>De aanvrager is <b>5.1 lid2h</b> en zal het merendeel van het werk uitvoeren</p>
---	---



Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>Citaat: The principal benefit of the project is the provision of data to facilitate development and/or regulatory decisions on, for example, clinical trial approval or marketing authorization for substances to which humans, animals and or the environment are/will be exposed. The in vivo studies requested in this project application are 'relevant contributions to safe products' and will support, based on observed toxicity levels, any regulatory and corporate decisions related to market approval and the safe use of the product in society.</p> <p>The data generated are used to support risk assessment and to continue to facilitate the development of substances, thereby contributing to their safe use. The information derived from these studies may be used to preclude unsuitable candidates from development, to remove unsuitable existing compounds from the market or to prevent unsuitable substances from entering the market once they have been shown to pose an unacceptable risk. The information may also be used to replace existing hazardous substances on the market by less hazardous ones. For these purposes, the use of toxicological information from animal testing is considered socially relevant.</p> <p>For pharmaceuticals, this ultimately contributes to safe products and innovations, which improve the health and quality of the life of humans and/or animals. For industrial and household chemicals and food/feed (ingredients, additives, etc.), it may inform on their safe handling, transport, use and consumption. For crop protection products, this translates to better targeted products that can safeguard and improve the yields of our food supply or reduce any potential negative impact upon ecosystems and the environment (i.e. including humans and animals). Further, (historical) data may be used as a reference in setting-up alternatives for animal testing.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	Voldoende uitgewerkt.

<p><b>Wetenschappelijke kwaliteit</b> Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>De DEC zegt hierover: De studies worden uitgevoerd volgens internationaal voorgeschreven test richtlijnen. De aanvrager heeft langdurende ervaring met richtlijn gedreven onderzoek. De DEC is ervan overtuigd dat voldoende ervaring en deskundigheid in het bedrijf aanwezig is om dit onderzoek uit te voeren. Ook is de DEC overtuigd van voldoende kennis en deskundigheid om 3V-beginselen te waarborgen mede gezien de vermelde activiteiten van de vergunninghouder in het 3V-centrum en het Europese Lab Animal Science netwerk.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij elk verzoek vanuit de industrie voor een dierproef wordt eerst specifieke informatie verzameld over de betreffende stof of product aan de hand van de 15 punten vragen lijst (zie project aanvraag paragraaf 3.4.2). Op grond van de verkregen informatie wordt vastgesteld of aanvraag richtlijn gedreven onderzoek betreft en welke dierproeven (beschreven in 1 of meer appendices) hiervoor noodzakelijk zijn. De DEC is ervan overtuigd, dat deze strategie en de afstemming van het studieplan met de IvD goede waarborgen geeft voor een optimale uitvoering van dierproeven voor het verkrijgen van de gegevens die door de registratieautoriteiten worden gevraagd en waarbij 3V aspecten optimaal worden geborgd (zie ook de beantwoording van vraag 3 in de bijlage).</li> <li>- De uitkomstparameters van de dierproeven zijn helder en logisch beschreven in (inter)nationale uitvoeringsrichtlijnen en worden door de autoriteiten benoemd.</li> <li>- Omdat richtlijn gedreven dierproeven (in het algemeen) robuust zijn en de betrokken medewerkers deskundig en de infrastructuur adequaat, beoordeelt de DEC de uitvoerbaarheid van het project als zeer goed.</li> </ul> <p>Het Secretariaat heeft geen reden om te twijfelen aan de kwaliteit van het onderzoek of de aanvrager.</p>
---	---

**3V's**

## Vervanging

**3.4.4.1 General Toxicology:** Citaat: Most studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to- be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.

Several international legal and scientific bodies/committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority-approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates/changes of these legislations will be regularly checked and implemented.

For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of toxicity.



	<p><b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to- be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.</p> <p>Several international legal and scientific bodies / committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates / changes of these legislations will be regularly checked and implemented.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of reproductive and developmental toxicity.</p>
	<p><b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):</b> Citaat: These studies are obligatory for registration of a test substance according to guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines describe to use alternatives, which do not involve animals, then these type of tests will be used for registration purposes. Some in vivo study types are already replaced by in vitro studies. However, in the most recent guidelines no authority-approved alternatives are available for the described ADME and DMPK studies.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.</p>

	<p><b>3.4.4.4 Ecotoxicology:</b> Citaat: Only for the fish acute toxicity test an alternative is presented in the guideline (OECD 236) that describes a fish egg toxicity test. This study is available at [aanvrager] and might be accepted by authorities (i.e. EMA) as an accepted alternative for the standard study. In the most recent guidelines of the other fish and frog studies, as presented earlier, no authority approved alternatives are available.</p>
<p>Verminderen</p>	
	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria. Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce discomfort.</p> <p>When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use, thereby saving the use of naïve animals. Animals used previously under this or other project licenses at this facility may be re-used provided the legal conditions for re-use are met. Re-use will be discussed and needs to be approved by the AWB.</p>
	<p><b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria.</p> <p>Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimize animal numbers or to reduce severity levels.</p>



**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):** Citaat: The minimal amount of animals used in a study is mentioned in international guidelines or based upon common practice. Studies are designed to obtain maximum data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical design; however they are also based upon international guidelines, where existent, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee correct determination of kinetic processes. As mentioned above, study designs are further refined, in consultation with our statisticians, to identify the optimum animal number to achieve study objectives. When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use thereby saving the use of a naïve animal. Animals used previously under this or other project licenses at this establishment may only be re-used subject to meeting the legal conditions for re-use. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, designated veterinarian and the Animal Welfare Body.

	<p><b>3.4.4.4 Ecotoxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is mentioned in international guidelines. Studies are designed to obtain maximum data from the fewest number of animals. In general, the number of animals used for each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical criteria, however they are also based upon international guidelines, where extant, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee clear demonstration of any test substance effects.</p> <p>Additional information which can reduce the number of animals used are: information from other aquatic studies by the manufacturer or other companies; product information and literature about similar compounds, physico chemistry data, etc. and will then be applied. The number of test concentrations might be reduced or a study might be performed as a limit test in case no toxicity is expected, this will be discussed with the client.</p> <p>For fish a sensitivity check to the substance should be performed. This test is based on the OECD 203 and the ISO international Standard 7346-1, but with a limited number of fish and groups. At [aanvrager] this is performed on a yearly basis with the standard species. Historical data have proven that sensitivity of these fish is similar over the past 30 years. Consequently, instead of running multiple sensitivity checks per batch, this is only performed once per year and with a limited number of fish (5 fish per group, 3 test groups, no control). Fish used in a control group of acute fish toxicity tests, can be maintained for development/validation of an analytical method for bioaccumulation studies.</p>
--	--

Verfijnen

	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat:  The main non-rodent species under this project are dogs and minipigs. The dog and minipig are the most commonly used non-rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs, and are chosen because they have physiological, morphological, metabolic or pharmacokinetic/dynamic similarities with target species, when rodent species are scientifically or physiologically inappropriate. The main rodent species under this project is the rat. The rat is the commonly used rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs (see also Appendix 3). Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.</p>
--	--

Data on 5.1 lid1c

Furthermore, predictive studies' such as tolerability and/or pharmacokinetic studies allow streamlining of the evaluation program and are often used to inform about candidate selection (whether or not a candidate should be developed). For substances in progress, these studies may be included in regulatory submissions as supporting studies. Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. Care is taken to provide species specific environmental enrichment (e.g. play items and shelters for rodents, and chew blocks and human interaction for dogs). Further, attention is given to evaluate environmental enrichment items and communicate on practices between sites.

Animals are checked multiple times per day to timely detect humane end points. In case an animal shows clear adverse effects or is in pain, the animal will be observed more intensively and a veterinarian will check the animal regularly. Small treatment such as cooling, supportive feeding, cleaning of wounds might be acceptable within the scope of the study.

Citaat:

The majority of animals are not expected to show signs of severe adverse effects of the test substances that impact on their general well-being. Selection of a suitable dose level will take into account any available data from other dose routes but assumptions have to be made in such extrapolation and occasionally unwanted adverse effects may arise from the selected dose level.

Studies involving therapeutic agents (pharmaceuticals, human and veterinary) with effects putatively caused by the compound, are likely to produce pharmacodynamic effects but without clinical signs and these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacodynamic effects with severity levels from mild to severe, that will not be expected to persist for longer than 24 hours. Interventions, if needed, can be performed within this timeframe.

Analgesia or veterinary treatment will be performed if this is compliant with the study. The veterinarian and study director will be involved in the decision making for performing a treatment.

In the event of an animal showing severe clinical signs, study director,

	designated veterinarian and AWB can/will be involved deciding on either modification of study design, withdrawal from treatment, provision of preventative or therapeutic treatments, or humane killing (HEP) of affected animals.
	<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The main species under this project are rats and rabbits, the most commonly used species for non-clinical safety testing programs. Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.  Zie verder bijlage 3.4.4.1.



**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):**

The selected animal species depends on guidelines and laws, previous work done with the same compound, in-vitro metabolism data, intended compound use and compound properties.

Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items and shelters for rodents and human interaction for dogs or chew blocks) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices.

Measures are in place to minimise animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages will be avoided. The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff, and statisticians occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.

The majority of animals are not expected to show signs of (severe) effects that have impact on their general well-being. In the event of an animal showing severe signs of an adverse reaction, immediate veterinary advice will be sought (e.g. modification of study design/ withdrawal from treatment, provision of palliative or therapeutic treatments) or humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) applied where appropriate. In response to developing problems/unusual events, involvement of Veterinary Services and Animal Welfare Body will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

Studies involving potential therapeutic agents (pharmaceuticals and animal health products) may produce pharmacological or pharmacodynamic effects with certain discomfort (max moderate), but these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacological or pharmacodynamic effects which would not be expected to persist for more than 24 hours either.

Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be undertaken using a combination of volumes, routes and frequencies that of themselves will result in no or at most transient mild or moderate discomfort and no lasting harm.



**3.4.4.4 Ecotoxicology:** Citaten: In the interest of animal welfare and to minimize any testing likely to produce severe responses in animals, a weight of evidence analysis will be performed prior to start of this study. All available information will be evaluated (e.g. existing environmental and aquatic toxicity data, literature, substance data supplied by the sponsor, analysis of structure activity relationships (SAR), physicochemical properties and reactivity with water to determine the need for in vivo testing and the concentrations to be tested. The data will also be used to decide whether a full or limit final test can be performed without a prior range-finding.

In order to reduce any possible adverse effects to fish from the environment, no tap-water or water from natural sources are used. We use reversed osmosis water and add salts to it to have a constant stable quality without contaminants. In addition, the medium quality is controlled by taking samples and measure pH, nitrate, nitrite and ammonia concentration on a weekly basis. Further, temperature in holding tanks is monitored continuously. Fish that are kept in holding tanks are observed daily for any abnormalities. In case of any abnormalities on one or a few individual fish, these will be observed for clinical signs and if effects rise above the severity threshold level as outlined in the study plan, fish will be humanely euthanized. In case of higher number of fish showing abnormalities or specific abnormalities that seem not normal, the designated veterinarian and AWPB are consulted. During the actual fish experiments with test substance, fish are monitored at least twice daily. Dead fish are removed when observed. Fish that are convulsing or showing other severe forms of distress not considered transient in nature and likely to become more severe is terminated, will be killed for humane reasons.

**3.4.4.1 General Toxicology:** Citaat: [aanvrager] is actively involved within the Dutch Three Rs centre, and regularly interacts with global regulatory agencies and European Lab Animal Science (FELASA) network, and thus is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and 5.1 lid2h

In the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek', study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce the severity level. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

De 3V's zijn voldoende beschreven.

**3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.4 Ecotoxicology:** Zie bijlage 3.4.4.1.

**Wettelijk vereist onderzoek**

Indien ja, is er sprake van herhaling?

Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek.

**3.4.4.1 General Toxicology:** Citaat: Repetition of studies will be avoided as much as possible, which is also supported by legislation. The study history of the test substance will be queried (with the 15-item checklist) from the sponsor to avoid repetition. In case of (agro)chemicals the sponsor need to register a test substance at the authorities prior to study execution.

Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a contamination or poor execution by another **5.1 lid2h**. In case of a significant alteration of the test substance or vehicle, which requires additional testing and consultation of the responsible regulatory authorities, this is not considered to be 'repetition'. If a regulatory accepted study is already available, repetition of the study will not be beneficial for the client/customer/sponsor and therefore no repetition will be performed. For industrial chemicals, agrochemicals and biocides to be authorized in the European Union, there are specific Articles in Regulations and Directives to avoid duplicate testing. However, performance of studies in accordance with the latest test guidelines or on request of authorities or another jurisdiction cannot be completely excluded.

**3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.4 Ecotoxicology:** Citaat: The study history of the test substance will be queried from the sponsor to avoid repetition. For (agro)chemicals the Sponsor need to register a test substance at the Authorities prior to study execution. Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study was poorly executed by another company. Another possibility is significant alteration of the test substance or vehicle from previous batches, which required additional testing. This repetition will normally be performed after the sponsor consulted the responsible authorities. Repetition of studies is not allowed unless specified and justified by the study director and approved by the AWB.

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



<p>3.4.4.1 General Toxicology: Citaat: If the study design allows, animals (mostly cats, dogs and minipigs and rabbits) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals used in severe procedures will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs have been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate.</p> <p>Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance.</p> <p>Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal). Adoptions might be considered as well.</p>
<p>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology: Citaat: If the study design allows, animals (parental/pups) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals that had severe discomfort will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs had been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate.</p> <p>Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance.</p> <p>Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal).</p>
<p>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics): In general, non-rodents like dogs, cats and minipigs will be re-used for DMPK studies, when these studies have no terminal endpoint and the severity levels are mild. A commonly used washout period between studies is two weeks. The policy on the re-use of animals is documented in facility SOPs. In these SOP's, e.g. minimal wash-out period, maximal times for re-use, maximal overall number of blood samples has been described in close collaboration with the veterinarian and the AWB.</p> <p>Animals that had severe discomfort in retrospect will not be re-used. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, veterinarian and the Animal Welfare Body. The veterinarian will be notified in case any alterations had been observed in the previous study or the discomfort score was severe.</p>
<p>3.4.4.4 Ecotoxicology:</p>



Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 General Toxicology	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.4 Ecotoxicology	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1 General Toxicology	HEP: <1%	Citaat: Animals that are showing stress or pain which is not expected to be temporary in nature or to become more transient, will be killed based on OECD guidance documents on humane end points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7).
3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology	HEP: <1%	Zie bijlage 3.4.4.1
3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	HEP: <1%	Zie bijlage 3.4.4.1.
3.4.4.4 Ecotoxicology	HEP: <5% acute studies; <1% chronische studies	Zie bijlage 3.4.4.1. A SOP describing the procedures and when this should be applied is in place for both fish and frog testing.

## 5 Samenvatting

De aanvraag betreft een **5.1 lid2h** voor een **█** die in 1 projectaanvraag met 4 bijlagen de meestvoorkomende toxiciteitsstudies beschrijft. De uit te voeren experimenten zijn met name richtlijn gedreven studies. De verschillende studies zijn niet afzonderlijk beschreven in de bijlagen, maar wel wordt verwezen naar verschillende richtlijnen waar de experimenten op zijn gebaseerd. Gezien het grote aantal testrichtlijnen dat

van toepassing is op studies in de algemene toxicologie, zijn hiervoor hoofdkaders aangegeven, niet alle richtlijnen zijn hier benoemd. Vanwege het 5.1 lid 2h van de aanvraag is nog niet helder welke stoffen in welke studies getest zullen worden. Hier is wel een helder stappenplan voor beschreven.

De aanvrager beschrijft een 15-tal punten die ge-evalueerd worden alvorens een studie in dieren wordt gestart.

De aanvrager heeft niet per bijlage dierproeven, per diersoort een opsplitsing gemaakt in het verwachte aantal dieren dat gebruikt zal worden en de ongeriefclassificatie is ook niet per diersoort opgesplitst. De aanvrager is nog gevraagd deze opsplitsing te maken, en hierbij ook te vermelden hoeveel 1pare animals ze verwachten te zullen gebruiken.

In de verschillende bijlagen beschrijft de aanvrager dat een deel van de dieren zal worden hergebruikt, indien niet eerder ernstig ongerief is aangedaan aan deze dieren. In enkele gevallen zal ook adoptie tot de mogelijkheden behoren. De frequentie van hergebruikt of adoptie is niet beschreven. De aanvrager is gevraagd dit nog te verhelderen.

In bijlage 3.4.4.1 worden zowel de Local Lymph Node Assay als de Buehler/GPMT beschreven. De aanvrager heeft niet aangegeven wanneer welke test gebruikt zal worden, maar gezien de expertise van de aanvrager en de onderlinge verwijzingen in de beide richtlijnen (OECD 429 en OECD 406) is het aannemelijk dat de aanvrager de Buehler en GPMT alleen zullen gebruiken indien de LLNA een negatief resultaat laat zien.

De aanvrager geeft aan over huisvesting:

"Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible."

De DEC vindt de onderbouwing van de individuele huisvesting voldoende. Ook vechten wordt als voldoende onderbouwing gezien, vanwege 2 dierenwelzijns-aspecten.

Daarnaast worden dieren in bijlage 3.4.4.3 individueel gehuisvest in metabolismekooien. Dit is voldoende onderbouwd.

Het is niet helemaal helder hoeveel dieren zullen worden hergebruikt of aangeboden voor adoptie. Het is wel duidelijk dat de aanvrager voor de dieren de verschillende mogelijkheden onderzoekt. 3 Hierover zijn geen nadere vragen gesteld.


## Pagina: 24

- 
-  Nummer: 1      Auteur: 5.1 lid 26      Onderwerp: Markering      Datum: 11-8-2017 10:33:50  
reserve
- 
-  Nummer: 2      Auteur: 5.1 lid 26      Onderwerp: Notitie Datum: 11-8-2017 10:43:49  
maar mag dus niet meer sinds 1 januari 2017, ik denk dus dat dit niet uit voorzorg mag, maar pas als ze daadwerkelijk gaan vechten kun je ze apart zetten.
- 
-  Nummer: 3      Auteur: 5.1 lid 26      Onderwerp: Markering      Datum: 11-8-2017 10:35:03  
jawel, dat zeg je hierboven:  
"De frequentie van hergebruikt of adoptie is niet beschreven. De aanvrager is gevraagd dit nog te verhelderen. "



Dieren kunnen mogelijk pijn ondervinden van de test stoffen. <sup>1</sup> Hiervoor zal geen pijnbestrijding worden toegepast omdat dit niet verenigbaar is met de studiedoelen. Er kunnen wel superficial/ non-invasieve methoden van pijnbestrijding worden toegepast (bijvoorbeeld koeling). De aanvrager geeft aan dat dit kan maar geeft niet aan dat ze dit ook daadwerkelijk zullen doen. Het Secretariaat stelt voor hierover een voorwaarde op te nemen die afstemming van pijnbestrijding met de IvD voorschrijft.

De DEC adviseert de aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van 5.1 lid2h en het gebruik van 5.1 lid2h. Voor de procedure van het gebruik van deze 5.1 lid2h is eerder door de CCD een verklaring van geen bezwaar afgegeven (zie vergaderstuk AVD 5.1 lid2h). Het Secretariaat ziet niet echt welke informatie de DEC nog mist in de aanvraag betreffende het gebruik van deze 5.1 lid2h. De DEC is nog gevraagd dit te verhelderen.

Hoewel het hier handelt om een aanvraag waarin wettelijk vereist onderzoek wordt beschreven, <sup>2</sup> deze aanvraag toch ingebracht in de vergadering vanwege het grote aantal dieren, het aantal onzekerheden in de aanvraag en de nog openstaande vragen. 

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

Het Secretariaat volgt het DEC-advies, maar stelt voor aanvullende algemene voorwaarde(n) te stellen.

Het Secretariaat adviseert dit project toe te wijzen.

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 oktober 2017 tot en met 30 september 2022.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

#### **Voorwaarden**

*Op grond van artikel 10a1 lid 2 van de Wet op de dierproeven zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen*

Dit project wordt voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2023 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD. Ook worden mogelijkheden voor non-invasieve pijnbestrijding besproken met de IvD.

Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug welk type/klasse/soort teststof in welk type dierproef is getest en welke



## Pagina: 25

- 
-  Nummer: 1    Auteur: 5.1 lid 2e    Onderwerp: Markering    Datum: 11-8-2017 10:36:01  
dat lijkt me niet een generieke stellingname en zal per stof beargumenteerd moeten worden. Dus ja zeker een voorwaarde
- 
-  Nummer: 2    Auteur: 5.1 lid 2e    Onderwerp: Notitie Datum: 11-8-2017 10:39:29  
en dus via de mandaat regeling zou kunnen
- 
-  Nummer: 3    Auteur: 5.1 lid 2e    Onderwerp: Notitie Datum: 11-8-2017 10:38:56  
ik vind het nog wel een punt dat er kennelijk testen worden uitgevoerd waarvoor binnen de EU in vitro alternatieven beschikbaar zijn, die in de rest van de wereld niet geaccepteerd zijn. Zie dilemma DEC. De CCD wil dat niet vergunnen, eventueel tenzij middels een wijziging zodat er een aparte afweging over gemaakt kan worden. Die dierproeven zijn gewoon verboden in EU en NL, kunnen we dus niet op de grote hoop vergunnen

wijze van uitvoering, gebruikte diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken. Wanneer u overtuigend en onbetwistbaar kan aantonen dat er geen gegevens over de geteste stof kunnen worden vrijgegeven omdat de opdrachtgever deze als vertrouwelijke informatie heeft geclassificeerd kunt u deze informatie buiten de rapportage houden.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

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

## **7 Concept beschikking voor akkoord CCD**



Datum 22-08-2017  
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven  
AVD **5.1 lid2h**

## Advies aan CCD

B

Instelling: **5.1 lid2h**  
Onderzoeker: **5.1 lid2e**  
Project: n vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.  
Aanvraagnummer: AVD **5.1 lid2h**  
Betreft: Nieuwe aanvraag  
Categoriën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie  
Bescherming van het milieu

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

<b>Proces</b>	De DEC is nog de volgende vragen gesteld: U adviseert deze aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van <b>5.1 lid2h</b> en het gebruik van <b>5.1 lid2h</b> . U verwijst hierbij naar een eerder door de CCD afgegeven verklaring van geen bezwaar (d.d. 25 april 2016). Kunt u verhelderen welke informatie u in de aanvraag nog mist die de aanvrager
---------------	---



nader dient te onderbouwen?

U geeft aan dat 1 van de leden is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, omdat dit lid betrokken is geweest bij het opstellen van deze appendix. Omdat u aangeeft dat de verschillende appendices met elkaar samenhangen, lijkt het tegenstrijdig dat een bepaald DEC lid wel voor 1 appendix wordt uitgesloten maar niet voor het volledige project. Kunt u nader onderbouwen dat de onafhankelijkheid bij de behandeling van deze aanvraag voldoende geborgd is?

De volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:

- 1) De NTS is erg lang wat de leesbaarheid niet ten goede komt. Een NTS zou maximaal ongeveer 500 woorden mogen bevatten. Graag deze inkorten.
- 2) De onderbouwing van de dieraantallen is te summier. Graag ontvangen wij per bijlage een onderbouwing van de verwachte dieraantallen per diersoort met per diersoort de spreiding in het verwachte ongerief. Hierbij dient ook vermeld te worden op basis waarvan deze aantallen worden verwacht (aantal studies, gemiddelde grootte studies, aantal malen hergebruik etc.).
- 3) Uw beschrijving in bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3 over water- en voerrestrictie begrijpen wij niet helemaal. Wat bedoelt u met "exceptionally twice but not on successive days - unless food and water is being provided in the interim period" en wat bedoelt u met "In case overnight fasting is applied during lactation, the pups can be euthanized one day before the fasting period". Graag deze anders verwoorden in uw bijlagen.
- 4) In de verschillende bijlagen beschrijft u dat een deel van de dieren zal worden hergebruikt. In enkele gevallen zal ook adoptie tot de mogelijkheden behoren. De frequentie van hergebruikt of adoptie is niet beschreven. Graag dit nog aanvullen.

Afhankelijk van het antwoord van de DEC zal de aanvrager nog gevraagd worden het gebruik van **5.1 lid2h** nader te onderbouwen.

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
<b>3.4.4.1 General Toxicology</b>				
<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology</b>				
<b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)</b>				
<b>3.4.4.4 Ecotoxicology</b>				



Er wordt door de aanvrager in elke bijlage geen uitsplitsing in dieraantallen en ongerief per diersoort weergegeven.

De enige beschikbare informatie is het totaal aantal dieren voor het hele project:

Estimated maximum number of animals over the 5-year projected period

Mouse 22500

Rat 190000

Hamster 200

Guinea pig 1600

Rabbit 22250

Dog 2600

Cat 750

Minipig 1200

Clawed frog 2750

Fish 22000

In bijlage 3.4.4.1 zullen 50-60% van de dieren (niet zijnde kikkers en vissen) gebruikt worden.

In bijlage 3.4.4.2 zullen 30-40% van de dieren (niet zijnde kikkers en vissen) gebruikt worden.

De ongeriefsclassificaties zijn ook alleen per bijlage benoemd, niet opgesplitst naar diersoort.

Bijlage 3.4.4.1: 40-45% licht; 50-55% matig; <5% ernstig

Bijlage 3.4.4.2: 40-45% licht; 50-55% matig; <5% ernstig

Bijlage 3.4.4.3: 45-50% licht; 40-50% matig; <1% ernstig

Bijlage 3.4.4.4: acute studies: 40-50% licht; 40-50% matig; <10% ernstig

Bijlage 3.4.4.4: chronische studies: 55-65% licht; 35-45% matig; <1% ernstig

Over huisvesting zegt de aanvrager in de bijlagen 3.4.4.1-3.4.4.3:

Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible.

En in bijlage 3.4.4.3: In addition, animals in the mass-balance phase of an ADME study will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 7 days and animals in the kinetic phase of an ADME study will be single-housed on a bottom grid for maximally 7 days in order to prevent coprophagy.

Over pijnbestrijding schrijft de aanvrager in bijlagen 3.4.4.1-3.4.4.3:

Anesthesia and analgesia will be used perioperative during surgery, anesthesia prior to euthanasia of animals and/or during blood/tissue collection (rodents). In general, no anesthesia or analgesia will be used as a relief for pain putatively caused by test substance as this is not compliant with the study objectives. Superficial/non-invasive methods can be used to reduce pain sensation.

Over doden van dieren schrijft de aanvrager:

If mortality is not a study end point, an evaluation will be made to determine if an animal is suitable for re-use or training purposes.

In bijlage 3.4.4.3: Large animals (dogs, cats and minipigs) will mostly be re-used after a (DM)PK study.

### Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

<b>Locatie uitvoering experimenten</b>	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
<b>Maatschappij</b>	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft een aanvraag met een groot aantal dieren ook van de meer gevoelige diersoorten zoals honden en katten.

### 2 DEC advies

<b>DEC-advies</b>	<p>De aanvraag betreft een paraplu aanvraag van <b>5.1 lid2h</b></p> <p>Dit betekent dat de DEC niet op stof/product niveau kan toetsen, aangezien stof/product informatie op voorhand niet beschikbaar is. Niettemin is de aanvraag toetsbaar, op basis van de samenhang van de diverse studies en het feit dat de studies richtlijn gedreven zijn.</p> <p>De dieren worden gehuisvest conform bijlage III van Richtlijn 2010/63/EU. In specifieke gevallen kan hiervan worden afgeweken om wetenschappelijke en/of dierenwelzijnsredenen. Deze worden in de aanvraag goed onderbouwd (tijdelijk verblijf in metabolisme kooien, of individuele huisvesting om vechtgedrag te voorkomen, of om beschadiging van instrumentatie of beïnvloeding van dermale blootstelling te voorkomen.</p> <p>Het ongerief is door de onderzoekers per appendix ingeschat, op basis waarvan een algemene inschatting voor de gehele project aanvraag is maakt. Het ongerief dat veroorzaakt wordt door de uitvoering van de dierproeven (procedures) is goed te voorspellen en zal zelden de</p>
-------------------	---

classificatie matig overschrijden.

Het geslacht van de dieren wordt over het algemeen voorgeschreven in de test richtlijnen. Sommige richtlijnen schrijven gebruik van beide geslachten voor, andere richtlijnen laten de geslachtskeuze open, soms zijn er wetenschappelijke redenen voor gebruik van mannelijke of slechts vrouwelijke dieren. Soms kan de keuze voor één geslacht worden gebaseerd op resultaten van eerder onderzoek (uit een of meerdere studies uit een van de appendices of reeds beschikbare gegevens). De informatie verzameld in de vragenlijst uit de project aanvraag zal mede bepalen of het onderzoek met beide geslachten of met het meest gevoelige geslacht voor de betreffende stof of eindpunt wordt uitgevoerd. De 5.1 lid2h is van mening dat dit afdoende is beschreven in de project aanvraag en appendices.

Wanneer honden, katten of varkens niet worden gedood in het kader van de studie, (...) kan hergebruik of herplaatsing worden overwogen. Bij pharmaco/toxicokinetisch onderzoek (beschreven in appendix 3) kunnen dieren na een wachtperiode worden hergebruikt indien het voorafgaande ongerief beperkt is gebleven tot maximaal matig. Bij een zeer gering percentage dieren (bijvoorbeeld katten) kan adoptie tot de mogelijkheden behoren.

Ethische afweging van de DEC:

De centrale morele vraag is of de nadelige gevolgen voor de meer dan 260000 dieren uit de projectaanvraag met ongerief scores van mild tot ernstig opweegt tegen de informatie die wordt verkregen uit de dierstudies die nodig zijn om een veiligheidsbeoordeling voor mens, dier en/of milieu uit te voeren voor stoffen en producten die op de markt worden gebracht.

Voor de samenleving is het van groot belang dat de stoffen en producten die op de markt komen veilig zijn voor mens, dier en milieu.

Veiligheidseisen gelden niet alleen voor de toepassing van de stof of product, maar ook voor productie, vervoer en opslag. Veiligheidseisen zijn vastgelegd in (inter)nationale wet- en regelgeving en voor dat doel wordt er door autoriteiten onder meer om gegevens gevraagd die alleen uit proefdieronderzoek kunnen worden verkregen. Voor overheden is het van groot belang om de juiste informatie te verkrijgen op basis waarvan veiligheidsrisico's kunnen worden ingeschat.

Hier tegenover staat dat het doen van dierproeven maatschappelijk als problematisch wordt beschouwd en de voorkeur gegeven zou worden aan niet-dierproef afhankelijke technieken. Voor de in deze aanvraag beschreven dierproeven zijn nog geen - door alle autoriteiten



(wereldwijd) geaccepteerde - alternatieven beschikbaar.

Voor de proefdieren worden geen belangen gediend maar wel geschaad (ongerief, aantasting welzijn en integriteit).

De industrie die de stoffen/producten op de markt brengt heeft een commercieel belang, maar heeft evenzeer belangen met betrekking tot de veiligheid van die stoffen/producten. Gezien de tijd en kosten die gepaard gaan met de uitvoering van dierproeven zal de industrie deze studies zoveel mogelijk willen beperken het geen het risico op niet-noodzakelijke dierproeven verder minimaliseert.

Voor de vergunninghouder is er financieel belang, immers **5.1 lid2h** die zich richt op wettelijk verplicht onderzoek dankt hieraan haar bestaansrecht. Echter, de vergunninghouder is ook betrokken bij de ontwikkeling en uitvoering van diverse in vitro of in silico alternatieven voor dierproeven en zal daar waar beschikbaar en mogelijk deze alternatieven ook aanbieden of resultaten hieruit aanwenden voor verfijning van richtlijn gedreven studies. Tevens is er een belang voor de vergunninghouder om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren in relatie tot dierenwelzijn en maatschappelijk draagvlak.

Overheden stellen methodieken voor veiligheidsbeoordeling vast en verplichten producenten hiervoor relevante gegevens aan te leveren. Die gegevens komen uit allerlei domeinen inclusief fysisch-chemische eigenschappen, milieu/residu veld studies, informatica, en biologie. Van dat laatste betreft een klein deel onderzoek aan levende dieren die onder de Wod vallen. Deze proefdierstudies worden volgens internationale test richtlijnen uitgevoerd, welke door overheden zijn voorgeschreven. De resultaten van de proefdier studies zijn voorspellend voor de mogelijke schadelijke werking van de stof/product voor mens, dier en milieu. Het project is in de ogen van de DEC dan ook van groot maatschappelijk belang. De vergunninghouder is gespecialiseerd in het uitvoeren van richtlijn gedreven onderzoek voor derden en is in staat om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren met aandacht voor dierenwelzijn. Het grote aantal dieren wordt behalve door de aard van de dierproeven vooral bepaald door de verwachte werkportefeuille. Welke dierproeven moeten worden uitgevoerd alsook op welke wijze waarop dit dient te gebeuren wordt in belangrijke mate door overheden bepaald. Meewegende dat het onderzoek door overheden wordt voorgeschreven, de aanvrager optimaal invulling geeft aan 3V's, beschikt over voldoende gekwalificeerd personeel en adequate infrastructuur, een uitstekende record heeft met de uitvoering van dergelijk onderzoek en de haalbaarheid als zeer hoog wordt ingeschat is de DEC van mening dat het beschreven ongerief van de dieren opweegt tegen het belang van het in dit project beschreven dierproeven.

Op basis van bovenstaand kan de **5.1 lid2h**



concluderen dat het gebruik van de dieren binnen dit project gerechtvaardigd is.

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

De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld over o.a.: de strategie, samenhang tussen de appendici, verwijzing naar testrichtlijnen, afwijkende huisvesting, verwijzing naar SOPs, hergebruik, NTS.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

De DEC adviseert positief op voorwaarde van nadere onderbouwing van 5.1 lid2h en gebruik van 5.1 lid2h

De argumentatie zoals eerder gedeeld met de CCD de visie hierop weergegeven in brief d.d. 25 april 2016 van de CCD aan de VGH geeft afdoende informatie voor de DEC om op voorhand een positief advies te kunnen geven.

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Het uitgebrachte advies is unaniem tot stand gekomen. 1 DEC lid was niet aanwezig tijdens de vergadering op 31 juli 2017, maar heeft schriftelijk aangegeven positief te adviseren over deze project aanvraag.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

Voor sommige proefdierstudies zijn in vitro alternatieven beschikbaar. Echter, deze worden nog niet door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerd. Daar waar autoriteiten deze alternatieven niet accepteren zullen nog steeds dierproeven vereist zijn voor de registratie of toelating van stoffen/producten.


Wereldwijd worden steeds nieuwe stoffen op de markt gebracht waaraan de samenleving hoge eisen worden gesteld met betrekking tot de veiligheid daarvan. De 5.1 lid2h kan niet waarderen wat het belang is van elk van deze nieuwe stoffen/producten aangezien de diversiteit in stoffen/producten en gebruikers (maatschappij, dieren, patiënten, beroepsmatig, etc) groot is en omdat informatie over specifieke stoffen en producten in een 5.1 lid2h niet bekend zijn. Wel erkent de DEC op voorhand het grote belang van veiligheidseisen van alle in de productaanvraag genoemde categorieën van stoffen en producten.

### 3 Kwaliteit DEC advies

<b>Kwaliteit DEC-advies</b>	Het DEC-advies is volledig.
	Er zijn DEC leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag vanwege onafhankelijkheid of onpartijdigheid. Er zijn geen DEC-leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag. Alle leden hebben onpartijdig en onafhankelijk deel kunnen nemen aan de advisering. 1 lid is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, in verband met de betrokkenheid bij het opstellen van deze appendix.
Het DEC advies is volledig en goed onderbouwd.	

### 4 Inhoudelijke beoordeling

<b>Belangen- verstrengeling</b>	Geen van de medewerkers van het Secretariaat heeft een arbeidsrelatie gehad met de aanvrager die minder dan 5 jaar geleden is beëindigd of heeft andere belangen die mogelijk zouden kunnen leiden tot oneigenlijke beïnvloeding.
-------------------------------------	---

<p><b>Doelstelling</b> Doelstelling</p>	<p>Citaat: The objective of this project is to authorize rodent and non-rodent (excluding non-human primates) studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of substances, and to assess information on substances during manufacture and use. When studies are requested in order to meet regulatory requirements, they will be performed in compliance with relevant national and international legislation. The guidance given in the various guidelines is followed in the design of safety evaluation programs and in the design of studies. The technical implementation of these studies are described in the test guidelines. The applicable test guideline depends on the exposure, the intended use of the substance and applicable legislation. The respective test guideline(s) will be listed in the study plan (protocol) of each study.</p> <p>The program of work defined under this project proposal may take place early in the discovery stage (i.e. pre-clinical candidate selection and refinement), in later stages of development of substances (i.e. pharmacokinetic profiling for dose selection in advance of pivotal safety studies, clinical trials, or kinetic analysis to refine environmental residue models and acceptable intake levels), or for dose level selection purposes, and may therefore start at any point in the development process. Studies are performed to either directly meet the requirements of various regulatory authorities worldwide or as part of a robust supporting strategy used to evaluate research strategies.</p> <p>In summary, studies under this project proposal will contribute to safe exposure of humans, animals and the environment to a wide range of substances (e.g. chemicals, biocides, plant production products, pharmaceuticals, vaccines, medical products, foods/feeds).</p> <p>De aanvrager is een  en zal het merendeel van het werk uitvoeren in opdracht.</p>
---	---



<p>Wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Citaat: The principal benefit of the project is the provision of data to facilitate development and/or regulatory decisions on, for example, clinical trial approval or marketing authorization for substances to which humans, animals and or the environment are/will be exposed. The in vivo studies requested in this project application are 'relevant contributions to safe products' and will support, based on observed toxicity levels, any regulatory and corporate decisions related to market approval and the safe use of the product in society.</p> <p>The data generated are used to support risk assessment and to continue to facilitate the development of substances, thereby contributing to their safe use. The information derived from these studies may be used to preclude unsuitable candidates from development, to remove unsuitable existing compounds from the market or to prevent unsuitable substances from entering the market once they have been shown to pose an unacceptable risk. The information may also be used to replace existing hazardous substances on the market by less hazardous ones. For these purposes, the use of toxicological information from animal testing is considered socially relevant.</p> <p>For pharmaceuticals, this ultimately contributes to safe products and innovations, which improve the health and quality of the life of humans and/or animals. For industrial and household chemicals and food/feed (ingredients, additives, etc.), it may inform on their safe handling, transport, use and consumption. For crop protection products, this translates to better targeted products that can safeguard and improve the yields of our food supply or reduce any potential negative impact upon ecosystems and the environment (i.e. including humans and animals). Further, (historical) data may be used as a reference in setting-up alternatives for animal testing.</p>
<p>Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang</p>	<p>Voldoende uitgewerkt.</p>

<p><b>Wetenschappelijke kwaliteit</b> Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>De DEC zegt hierover: De studies worden uitgevoerd volgens internationaal voorgeschreven test richtlijnen. De aanvrager heeft langdurende ervaring met richtlijn gedreven onderzoek. De DEC is ervan overtuigd dat voldoende ervaring en deskundigheid in het bedrijf aanwezig is om dit onderzoek uit te voeren. Ook is de DEC overtuigd van voldoende kennis en deskundigheid om 3V-beginselen te waarborgen mede gezien de vermelde activiteiten van de vergunninghouder in het 3V-centrum en het Europese Lab Animal Science netwerk.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij elk verzoek vanuit de industrie voor een dierproef wordt eerst specifieke informatie verzameld over de betreffende stof of product aan de hand van de 15 punten vragen lijst (zie project aanvraag paragraaf 3.4.2). Op grond van de verkregen informatie wordt vastgesteld of aanvraag richtlijn gedreven onderzoek betreft en welke dierproeven (beschreven in 1 of meer appendices) hiervoor noodzakelijk zijn. De DEC is ervan overtuigd, dat deze strategie en de afstemming van het studieplan met de IvD goede waarborgen geeft voor een optimale uitvoering van dierproeven voor het verkrijgen van de gegevens die door de registratieautoriteiten worden gevraagd en waarbij 3V aspecten optimaal worden geborgd (zie ook de beantwoording van vraag 3 in de bijlage).</li> <li>- De uitkomstparameters van de dierproeven zijn helder en logisch beschreven in (inter)nationale uitvoeringsrichtlijnen en worden door de autoriteiten benoemd.</li> <li>- Omdat richtlijn gedreven dierproeven (in het algemeen) robuust zijn en de betrokken medewerkers deskundig en de infrastructuur adequaat, beoordeelt de DEC de uitvoerbaarheid van het project als zeer goed.</li> </ul> <p>Het Secretariaat heeft geen reden om te twijfelen aan de kwaliteit van het onderzoek of de aanvrager.</p>
---	---

<p><b>3V's</b> Vervanging</p>	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat: Most studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to- be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.</p> <p>Several international legal and scientific bodies/committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority-approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates/changes of these legislations will be regularly checked and implemented.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of toxicity.</p>
-----------------------------------	--



	<p><b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to- be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.</p> <p>Several international legal and scientific bodies / committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates / changes of these legislations will be regularly checked and implemented.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of reproductive and developmental toxicity.</p>
	<p><b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):</b> Citaat: These studies are obligatory for registration of a test substance according to guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines describe to use alternatives, which do not involve animals, then these type of tests will be used for registration purposes. Some in vivo study types are already replaced by in vitro studies. However, in the most recent guidelines no authority-approved alternatives are available for the described ADME and DMPK studies.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.</p>

	<p><b>3.4.4.4 Ecotoxicology:</b> Citaat: Only for the fish acute toxicity test an alternative is presented in the guideline (OECD 236) that describes a fish egg toxicity test. This study is available at [aanvrager] and might be accepted by authorities (i.e. EMA) as an accepted alternative for the standard study. In the most recent guidelines of the other fish and frog studies, as presented earlier, no authority approved alternatives are available.</p>
Verminderen	
	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria. Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce discomfort.</p> <p>When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use, thereby saving the use of naïve animals. Animals used previously under this or other project licenses at this facility may be re-used provided the legal conditions for re-use are met. Re-use will be discussed and needs to be approved by the AWB.</p>
	<p><b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria.</p> <p>Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimize animal numbers or to reduce severity levels.</p>

**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):** Citaat: The minimal amount of animals used in a study is mentioned in international guidelines or based upon common practice. Studies are designed to obtain maximum data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical design; however they are also based upon international guidelines, where existent, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee correct determination of kinetic processes. As mentioned above, study designs are further refined, in consultation with our statisticians, to identify the optimum animal number to achieve study objectives.

When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use thereby saving the use of a naïve animal. Animals used previously under this or other project licenses at this establishment may only be re-used subject to meeting the legal conditions for re-use. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, designated veterinarian and the Animal Welfare Body.



	<p><b>3.4.4.4 Ecotoxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is mentioned in international guidelines. Studies are designed to obtain maximum data from the fewest number of animals. In general, the number of animals used for each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical criteria, however they are also based upon international guidelines, where extant, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee clear demonstration of any test substance effects.</p> <p>Additional information which can reduce the number of animals used are: information from other aquatic studies by the manufacturer or other companies, product information and literature about similar compounds, physico chemistry data, etc. and will then be applied. The number of test concentrations might be reduced or a study might be performed as a limit test in case no toxicity is expected, this will be discussed with the client.</p> <p>For fish a sensitivity check to the substance should be performed. This test is based on the OECD 203 and the ISO international Standard 7346-1, but with a limited number of fish and groups. At [aanvrager] this is performed on a yearly basis with the standard species. Historical data have proven that sensitivity of these fish is similar over the past 30 years. Consequently, instead of running multiple sensitivity checks per batch, this is only performed once per year and with a limited number of fish (5 fish per group, 3 test groups, no control). Fish used in a control group of acute fish toxicity tests, can be maintained for development/validation of an analytical method for bioaccumulation studies.</p>
Verfijnen	
	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat: The main non-rodent species under this project are dogs and minipigs. The dog and minipig are the most commonly used non-rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs, and are chosen because they have physiological, morphological, metabolic or pharmacokinetic/dynamic similarities with target species, when rodent species are scientifically or physiologically inappropriate. The main rodent species under this project is the rat. The rat is the commonly used rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs (see also Appendix 3). Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.</p>

Data on 5.1 lid1c

Furthermore, predictive studies' such as tolerability and/or pharmacokinetic studies allow streamlining of the evaluation program and are often used to inform about candidate selection (whether or not a candidate should be developed). For substances in progress, these studies may be included in regulatory submissions as supporting studies. Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. Care is taken to provide species specific environmental enrichment (e.g. play items and shelters for rodents, and chew blocks and human interaction for dogs). Further, attention is given to evaluate environmental enrichment items and communicate on practices between sites.

Animals are checked multiple times per day to timely detect humane end points. In case an animal shows clear adverse effects or is in pain, the animal will be observed more intensively and a veterinarian will check the animal regularly. Small treatment such as cooling, supportive feeding, cleaning of wounds might be acceptable within the scope of the study.

Citaat:

The majority of animals are not expected to show signs of severe adverse effects of the test substances that impact on their general well-being. Selection of a suitable dose level will take into account any available data from other dose routes but assumptions have to be made in such extrapolation and occasionally unwanted adverse effects may arise from the selected dose level.

Studies involving therapeutic agents (pharmaceuticals, human and veterinary) with effects putatively caused by the compound, are likely to produce pharmacodynamic effects but without clinical signs and these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacodynamic effects with severity levels from mild to severe, that will not be expected to persist for longer than 24 hours. Interventions, if needed, can be performed within this timeframe.

Analgesia or veterinary treatment will be performed if this is compliant with the study. The veterinarian and study director will be involved in the decision making for performing a treatment.

In the event of an animal showing severe clinical signs, study director,



	designated veterinarian and AWB can/will be involved deciding on either modification of study design, withdrawal from treatment, provision of preventative or therapeutic treatments, or humane killing (HEP) of affected animals.
	<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The main species under this project are rats and rabbits, the most commonly used species for non-clinical safety testing programs. Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.  Zie verder bijlage 3.4.4.1.



**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):**

The selected animal species depends on guidelines and laws, previous work done with the same compound, in-vitro metabolism data, intended compound use and compound properties.

Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items and shelters for rodents and human interaction for dogs or chew blocks) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices.

Measures are in place to minimise animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages will be avoided. The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff, and statisticians occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.

The majority of animals are not expected to show signs of (severe) effects that have impact on their general well-being. In the event of an animal showing severe signs of an adverse reaction, immediate veterinary advice will be sought (e.g. modification of study design/ withdrawal from treatment, provision of palliative or therapeutic treatments) or humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) applied where appropriate. In response to developing problems/unusual events, involvement of Veterinary Services and Animal Welfare Body will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

Studies involving potential therapeutic agents (pharmaceuticals and animal health products) may produce pharmacological or pharmacodynamic effects with certain discomfort (max moderate), but these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacological or pharmacodynamic effects which would not be expected to persist for more than 24 hours either.

Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be undertaken using a combination of volumes, routes and frequencies that of themselves will result in no or at most transient mild or moderate discomfort and no lasting harm.

**3.4.4.4 Ecotoxicology:** Citaten: In the interest of animal welfare and to minimize any testing likely to produce severe responses in animals, a weight of evidence analysis will be performed prior to start of this study. All available information will be evaluated (e.g. existing environmental and aquatic toxicity data, literature, substance data supplied by the sponsor, analysis of structure activity relationships (SAR), physicochemical properties and reactivity with water to determine the need for in vivo testing and the concentrations to be tested. The data will also be used to decide whether a full or limit final test can be performed without a prior range-finding.

In order to reduce any possible adverse effects to fish from the environment, no tap-water or water from natural sources are used. We use reversed osmosis water and add salts to it to have a constant stable quality without contaminants. In addition, the medium quality is controlled by taking samples and measure pH, nitrate, nitrite and ammonia concentration on a weekly basis. Further, temperature in holding tanks is monitored continuously. Fish that are kept in holding tanks are observed daily for any abnormalities. In case of any abnormalities on one or a few individual fish, these will be observed for clinical signs and if effects rise above the severity threshold level as outlined in the study plan, fish will be humanely euthanized. In case of higher number of fish showing abnormalities or specific abnormalities that seem not normal, the designated veterinarian and AWXB are consulted. During the actual fish experiments with test substance, fish are monitored at least twice daily. Dead fish are removed when observed. Fish that are convulsing or showing other severe forms of distress not considered transient in nature and likely to become more severe is terminated, will be killed for humane reasons.

**3.4.4.1 General Toxicology:** Citaat: [aanvrager] is actively involved within the Dutch Three Rs centre, and regularly interacts with global regulatory agencies and European Lab Animal Science (FELASA) network, and thus is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and 5.1 lid2h

In the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek', study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce the severity level. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

De 3V's zijn voldoende beschreven.

**3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.4 Ecotoxicology:** Zie bijlage 3.4.4.1.

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



<p>3.4.4.1 General Toxicology: Citaat: Repetition of studies will be avoided as much as possible, which is also supported by legislation. The study history of the test substance will be queried (with the 15-item checklist) from the sponsor to avoid repetition. In case of (agro)chemicals the sponsor need to register a test substance at the authorities prior to study execution. Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a contamination or poor execution by another 5.1 lid2h In case of a significant alteration of the test substance or vehicle, which requires additional testing and consultation of the responsible regulatory authorities, this is not considered to be 'repetition'. If a regulatory accepted study is already available, repetition of the study will not be beneficial for the client/customer/sponsor and therefore no repetition will be performed. For industrial chemicals, agrochemicals and biocides to be authorized in the European Union, there are specific Articles in Regulations and Directives to avoid duplicate testing. However, performance of studies in accordance with the latest test guidelines or on request of authorities or another jurisdiction cannot be completely excluded.</p>	
<p>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology: Zie bijlage 3.4.4.1.</p>	
<p>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics): Zie bijlage 3.4.4.1.</p>	
<p>3.4.4.4 Ecotoxicology: Citaat: The study history of the test substance will be queried from the sponsor to avoid repetition. For (agro)chemicals the Sponsor need to register a test substance at the Authorities prior to study execution. Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study was poorly executed by another company. Another possibility is significant alteration of the test substance or vehicle from previous batches, which required additional testing. This repetition will normally be performed after the sponsor consulted the responsible authorities. Repetition of studies is not allowed unless specified and justified by the study director and approved by the AWB.</p>	
<p><b>Hergebruik</b></p>	<p>Er is sprake van hergebruik van dieren.</p>

<p>3.4.4.1 General Toxicology: Citaat: If the study design allows, animals (mostly cats, dogs and minipigs and rabbits) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals used in severe procedures will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs have been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate.</p> <p>Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance.</p> <p>Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal). Adoptions might be considered as well.</p>
<p>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology: Citaat: If the study design allows, animals (parental/pups) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals that had severe discomfort will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs had been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate.</p> <p>Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance.</p> <p>Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal).</p>
<p>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics): In general, non-rodents like dogs, cats and minipigs will be re-used for DMPK studies, when these studies have no terminal endpoint and the severity levels are mild. A commonly used washout period between studies is two weeks. The policy on the re-use of animals is documented in facility SOPs. In these SOP's, e.g. minimal wash-out period, maximal times for re-use, maximal overall number of blood samples has been described in close collaboration with the veterinarian and the AWB.</p> <p>Animals that had severe discomfort in retrospect will not be re-used. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, veterinarian and the Animal Welfare Body. The veterinarian will be notified in case any alterations had been observed in the previous study or the discomfort score was severe.</p>
<p>3.4.4.4 Ecotoxicology:</p>

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 General Toxicology	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.4 Ecotoxicology	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
<b>3.4.4.1 General Toxicology</b>	HEP: <1%	Citaat: Animals that are showing stress or pain which is not expected to be temporary in nature or to become more transient, will be killed based on OECD guidance documents on humane end points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7).
<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology</b>	HEP: <1%	Zie bijlage 3.4.4.1
<b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)</b>	HEP: <1%	Zie bijlage 3.4.4.1.
<b>3.4.4.4 Ecotoxicology</b>	HEP: <5% acute studies; <1% chronische studies	Zie bijlage 3.4.4.1. A SOP describing the procedures and when this should be applied is in place for both fish and frog testing.

## 5 Samenvatting

De aanvraag betreft een 5.1 lid2h voor een 5.1 lid2h. In deze projectaanvraag worden de meest voorkomende toxiciteitsstudies beschreven; de uit te voeren experimenten zijn met name richtlijn gedreven studies. De aanvraag is groot qua omvang en dieren aantallen en de DEC zegt hierover: "De 5.1 lid2h is van mening dat deze terecht zijn ondergebracht in één project omdat zij voortvloeien uit wettelijke



verplichtingen, en hetzelfde einddoel dienen. Verder ook omdat voor elke stof geldt dat resultaten van studies uit verschillende appendices nodig kunnen zijn voor de beoordeling van de veiligheid van stoffen/producten voor mens, dier en milieu en opgenomen worden in een registratiedossier van de betreffende stof/product en in die zin dan in samenhang worden uitgevoerd. De aanvraag betreft een paraplu aanvraag van 5.1 lid2h

Dit betekent dat de DEC niet op stof/product niveau kan toetsen, aangezien stof/product informatie op voorhand niet beschikbaar is. Niettemin is de aanvraag toetsbaar, op basis van de samenhang van de diverse studies en het feit dat de studies richtlijn gedreven zijn".

De verschillende studies zijn niet afzonderlijk tot in detail beschreven in de bijlagen, maar wel wordt verwezen naar verschillende richtlijnen waar de experimenten op zijn gebaseerd. Gezien het grote aantal testrichtlijnen dat van toepassing is op studies in de algemene toxicologie, zijn hiervoor hoofdkaders aangegeven, niet alle richtlijnen zijn hier benoemd. Vanwege het 5.1 lid2h van de aanvraag is nog niet helder welke stoffen in welke studies getest zullen worden. Hier is wel een helder stappenplan voor beschreven, dat intern wordt gehanteerd wanneer er een opdracht van een klant binnenkomt. De aanvrager beschrijft een 15-tal punten die ge-evalueerd worden alvorens een studie in dieren wordt gestart.

De aanvrager heeft niet per bijlage dierproeven, per diersoort een opsplitsing gemaakt in het verwachte aantal dieren dat gebruikt zal worden en de ongeriefsclassificatie is ook niet per diersoort opgesplitst. De aanvrager is nog gevraagd deze opsplitsing te maken, en hierbij ook te vermelden hoeveel reservedieren ze verwachten te zullen gebruiken.

In de verschillende bijlagen beschrijft de aanvrager dat een deel van de dieren zal worden hergebruikt, indien niet eerder ernstig ongerief is aangedaan aan deze dieren. In enkele gevallen zal ook adoptie tot de mogelijkheden behoren. De frequentie van hergebruikt of adoptie is niet beschreven. De aanvrager is gevraagd dit nog te verhelderen.

De aanvrager geeft aan over huisvesting:

"Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible."

De DEC vindt de onderbouwing van de individuele huisvesting voldoende, sinds 1 januari 2017 zijn de huisvestingseisen uit de EU Directive van kracht, waarbij individuele huisvesting van muizen niet meer is toegestaan. Echter

hierbij is aangetekend dat hiervan afgeweken mag worden vanwege dierenwelzijnsaspecten, vechten van mannelijke dieren kan onder deze uitzondering vallen vanwege deze welzijnsaspecten. Het Secretariaat volgt hierin het DEC advies.

De dieren in bijlage 3.4.4.3 worden individueel gehuisvest in metabolismekooien. Dit is voldoende onderbouwd.

De aanvrager geeft aan zowel mannelijke als vrouwelijke dieren te gebruiken, afhankelijk van de toegepaste richtlijn of gebruikte sekse in eerdere studies. Dit is voldoende beschreven.

Het is niet helemaal helder hoeveel dieren zullen worden hergebruikt of aangeboden voor adoptie. Het is wel duidelijk dat de aanvrager voor de dieren de verschillende mogelijkheden onderzoekt. De aanvrager is nog gevraagd dit te verhelderen in de aanvraag.

Dieren kunnen mogelijk pijn ondervinden van de test stoffen. Hiervoor zal geen pijnbestrijding worden toegepast omdat dit niet verenigbaar is met de studiedoelen. Er kunnen wel superficial/ non-invasieve methoden van pijnbestrijding worden toegepast (bijvoorbeeld koeling). De aanvrager geeft aan dat dit kan maar geeft niet aan dat ze dit ook daadwerkelijk zullen doen. Het Secretariaat stelt voor hierover een voorwaarde op te nemen die afstemming van pijnbestrijding met de IvD voorschrijft.

De DEC geeft aan dat 1 van de leden uitgesloten is van deelname aan de beoordeling van appendix 3, omdat dit lid betrokken is geweest bij het opstellen van deze appendix. Het Secretariaat vindt het wel vreemd dat dit lid wel betrokken is bij de verdere behandeling van de aanvraag, omdat dit de suggestie wekt dat de DEC de samenhang van de verschillende appendices in twijfel trekt. De DEC is hier nog naar gevraagd en ook naar de onafhankelijkheid van de beoordeling van het hele project.

De DEC adviseert de aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van 5.1 lid2h en het gebruik van 5.1 lid2h. Voor de procedure van het gebruik van deze 5.1 lid2h is eerder door de CCD een verklaring van geen bezwaar afgegeven (zie vergaderstuk AVD 5.1 lid2h). Het Secretariaat ziet niet echt welke informatie de DEC nog mist in de aanvraag betreffende het gebruik van deze katten. De DEC is nog gevraagd dit te verhelderen.

In bijlage 3.4.4.4 beschrijft de aanvrager een LC50-studie, wat in de Nederlandse wet specifiek als verboden testmethode wordt benoemd. In de WoD is hiervoor een vrijstellingsregeling aangegeven waarbij het bepalen van



acute toxiciteit op vissen onder de uitzondering valt zodat de hier beschreven test wel toegestaan is.

In de wet staat:

"Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel

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"

In deze aanvraag zijn studies beschreven waarvoor in vitro alternatieven beschikbaar zijn, deze worden echter nog niet door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerd en omdat de aanvrager een wereldwijde markt bediend kunnen dus nog steeds dierproeven vereist zijn voor de registratie of toelating van stoffen/producten in een ander werelddeel. De DEC heeft dit dilemma ook benoemd, omdat dit in zou kunnen houden dat er proeven verricht worden die volgens de EU wet- en regelgeving verboden zijn.

het Secretariaat heeft hierover met de juridische afdeling contact gehad en dit houdt in de deze dierproeven in Europa verbonden zijn en dus niet door de CCD vergund kunnen worden. Voor deze projectaanvraag houdt dit in dat een voorwaarde zou moeten worden toegevoegd dat alleen proeven gedaan mogen worden naar de richtlijnen die door de Europese wetgeving zijn erkend.

Hoewel er nog een aantal vragen openstaan en definitieve besluitvorming pas een volgende vergadering kan plaatsvinden, wil het secretariaat deze aanvraag vast met u doornemen, met name op de volgende punten:

- De omvang en de breedte van de aanvraag, de facto komt deze er op neer dat al het werk van een instelling voor de komende vijf jaar wordt vergund. Hoewel daar inhoudelijk goede argumenten voor kunnen bestaan, is dit mogelijk kwetsbaar in de beeldvorming over de inhoudelijke toetsing door de CCD.

- Er is een belangrijke vraag hoe om te gaan met marktvereisten in derde landen. Nationale wetgeving en EU-richtlijn gaan er van uit dat als er alternatief bestaat met minder dieren of ongerief, dat altijd wordt gebruikt. In aanvangsfase heeft CCD de lijn gekozen dat afwijkingen daarop altijd specifiek moeten worden beargumenteerd om niet af te glijden naar de minst stringente wetgeving. Is ook onderwerp van dilemmabrief geweest. Hoe op dit punt meer zekerheden te verkrijgen?

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

Het Secretariaat volgt het DEC-advies, maar stelt voor aanvullende voorwaarden te stellen.



Dierproeven voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een in vitro proef die in de wetgeving van de Europese Unie is erkend zijn niet toegestaan.

Het Secretariaat adviseert dit project toe te wijzen.

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 oktober 2017 tot en met 30 september 2022.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

### **Voorwaarden**

*Op grond van artikel 10a1 lid 2 van de Wet op de dierproeven zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen*

Dit project wordt voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2023 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD. Ook worden mogelijkheden voor non-invasieve pijnbestrijding besproken met de IvD.

Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug welk type/klasse/soort teststof in welk type dierproef is getest en welke wijze van uitvoering, gebruikte diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken. Wanneer u overtuigend en onbetwistbaar kan aantonen dat er geen gegevens over de geteste stof kunnen worden vrijgegeven omdat de opdrachtgever deze als vertrouwelijke informatie heeft geclassificeerd kunt u deze informatie buiten de rapportage houden.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in

een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Dierproeven voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een in vitro proef die in de wetgeving van de Europese Unie is erkend zijn niet toegestaan.

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

## **7 Concept beschikking voor akkoord CCD**



Datum 26-09-2017  
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven  
AVD5.1 lid2h

## Advies aan CCD

B

Instelling: 5.1 lid2h  
Onderzoeker: 5.1 lid2e  
Project: n vivo studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, medical devices, feed and foods.  
Aanvraagnummer: AVD5.1 lid2h  
Betreft: Nieuwe aanvraag  
Categoriën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie  
Bescherming van het milieu

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

Proces	Deze aanvraag is in de CCD-vergadering van 25 augustus pro forma besproken. Toen is besproken dat dit soort grote koepelaanvragen in principe vergund kunnen worden. Er waren nog meerdere openstaande vragen die gesteld zijn aan de aanvrager en de DEC. De DEC is nog de volgende vragen gesteld:
--------	---



1) U adviseert deze aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere onderbouwing van de herkomst en het gebruik van katten die niet voor onderzoek zijn gefokt. U verwijst hierbij naar een eerder door de CCD afgegeven verklaring van geen bezwaar (d.d. 25 april 2016). Kunt u verhelderen welke informatie u in de aanvraag nog mist die de aanvrager nader dient te onderbouwen?

- De DEC heeft deze vraag nader onderbouwd (zie vergaderstuk AVD **s.1 lid2h** e2). Op basis van dit antwoord van de DEC is de aanvrager gevraagd de herkomst en het gebruik van katten nader te onderbouwen.

2) U geeft aan dat 1 van de leden is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, omdat dit lid betrokken is geweest bij het opstellen van deze appendix. Omdat u aangeeft dat de verschillende appendices met elkaar samenhangen, lijkt het tegenstrijdig dat een bepaald DEC lid wel voor 1 appendix wordt uitgesloten maar niet voor het volledige project. Kunt u nader onderbouwen dat de onafhankelijkheid bij de behandeling van deze aanvraag voldoende geborgd is?

Antwoord DEC: Uw tweede vraag betreft de onafhankelijkheid van het advies. Deze paraplu aanvraag heeft betrekking op een groot deel van het werk dat binnen **1.1.2017** wordt uitgevoerd. Dit vraagt voor het uitbrengen van een gedegen advies de inzet van DEC-brede kennis en expertise van haar leden. De DEC heeft voor het tot stand komen van haar advies over deze bijzondere projectaanvraag een afweging moeten maken tussen twee belangen. Enerzijds de wens zoveel mogelijk expertise te betrekken bij de beoordeling van deze brede aanvraag, anderzijds het bewaken van de onafhankelijkheid van het advies. Door het lid dat betrokken was bij het opstellen één van de vier bijlagen (een klein deel van de aanvraag), niet te betrekken bij de beoordeling van de betreffende bijlage (bijlagen werden door verschillende teams voorbereid), werden in onze ogen beide belangen op de best mogelijke wijze gediend.

De vraag over de onafhankelijkheid van de DEC en of dit DEC advies op deze manier aan de basis van een besluit van de CCD kan liggen is ook voorgelegd aan een jurist van het Secretariaat. Deze jurist ziet geen zwaarwegende reden om aan de onafhankelijkheid van dit DEC advies te twijfelen, vanwege het feit dat het betreffende DEC lid niet betrokken is geweest bij de bespreking van de betreffende bijlagen, en dat de belangen van dit DEC lid voor het overige deel van het project beperkt zullen zijn. Daarnaast is het aan de voorzitter van de DEC om de onafhankelijkheid te bewaken. De voorzitter van de DEC geeft aan dat op deze wijze de belangen van onafhankelijkheid en expertise het beste werden gediend.

De volgende vragen zijn nog gesteld aan de aanvrager:

NTS) De NTS is erg lang wat de leesbaarheid niet ten goede komt. Een NTS zou maximaal ongeveer 500 woorden mogen bevatten. Graag deze inkorten.

1) De onderbouwing van de dieraantallen is te summier. Graag ontvangen wij per bijlage een onderbouwing van de verwachte dieraantallen. Hierbij dient vermeld te worden op basis waarvan deze aantallen worden verwacht (aantal studies, gemiddelde grootte studies, aantal malen hergebruik etc.). Bij deze aantallen is ook een erdeling van de te verwachten ongeriefsclassificaties per diersoort gewenst.

2) Uw beschrijving in bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3 over water- en voerrestrictie begrijpen wij niet helemaal. Wat bedoelt u met "exceptionally twice but not on successive days - unless food and water is being provided in the interim period" en wat bedoelt u met "In case overnight fasting is applied during lactation, the pups can be euthanized one day before the fasting period". Graag deze anders verwoorden in uw bijlagen zodat helder is wat de voer- en waterrestrictie inhoudt. Naast het feit dat we nu niet goed begrijpen wat er precies gebeurt, ontvangen we ook graag een onderbouwing van de noodzaak van deze voer- en waterrestrictie.

3) In de verschillende bijlagen beschrijft u dat een deel van de dieren zal worden hergebruikt. In enkele gevallen zal ook adoptie tot de mogelijkheden behoren. De frequentie van hergebruikt of adoptie is niet beschreven. Graag dit nog aanvullen.

4) Kunt u [5.1 lid2h](#) en het gebruik van [5.1 lid2h](#) Wij nemen aan dat deze informatie niet zal verschillen van de eerdere onderbouwing die u aan de CCD heeft geleverd die heeft geleid tot de afgifte van een verklaring van geen bezwaar door de CCD, maar zouden deze voor de volledigheid graag van u ontvangen.

5) U geeft aan ook voor andere dan de Europese markt onderzoeken te willen uitvoeren. In principe is het niet toegestaan dierproeven te verrichten waarvoor alternatieven beschikbaar zijn. In hoeverre verschillen de richtlijnen van de markten waarvoor u onderzoek wilt uitvoeren van die van de Europese richtlijnen? Kunt u de toe te passen richtlijnen nader inkaderen?

6) U geeft aan dat de onderzoeken zullen plaatsvinden volgens verschillende richtlijnen. Graag ontvangen wij van u van de mogelijke toe te passen richtlijnen een bestand of een link naar de publieke webpagina's waarop deze richtlijnen beschikbaar zijn.

7) In bijlage 3.4.4.1 lijken niet alle mogelijke handelingen beschreven, zo zijn bijvoorbeeld de patches voor blootstelling bij een GPMT niet



beschreven en is het gebruik van adjuvantia ook niet weergegeven.

8) Kunt u vermelden wat criteria zijn waarop u besluit een GPMT of Buehler assay uit te voeren i.p.v. de LLNA?

9) U geeft aan dat het gebruik van mannelijke dan wel vrouwelijke dieren afhankelijk is van wat de klant aanvraagt. Dit vinden wij onvoldoende onderbouwd, dus graag nader onderbouwen waarop deze keuze gebaseerd is en welke acties u hierbij onderneemt om het gebruik van beide geslachten te stimuleren, om hiermee het aantal dieren in voorraad gedood te beperken.

De antwoorden van de aanvrager zijn weergegeven in vergaderstuk AVD **5.1 (d2h)** g1.

Vanwege het aanvragen van proeven waarvoor in Europa in vitro alternatieven worden geaccepteerd, die buiten Europa niet geaccepteerd worden, is navraag gedaan bij een Jurist van EZ, om te vragen hoe de wet hierin gelezen moet worden. Wanneer volgens de letter van de wet wordt geleefd, zou dit onderzoek in Nederland niet uitgevoerd mogen worden, en dus niet vergund kunnen worden. Dit is echter onwenselijk vanwege economische maar ook dierenwelzijnsbelang. Het antwoord van de jurist zal indien beschikbaar mondeling in de vergadering worden ingebracht.

In de aangepaste NTS is het totale ongerief van de dieren zodanig ingedeeld dat 105% wordt beschreven. Aanvrager wordt nog gevraagd dit aan te passen.



Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
<b>3.4.4.1 General Toxicology</b>				
	Muizen ( <i>Mus musculus</i> )		22.500	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )		190.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Syrische goudhamsters ( <i>Mesocricetus auratus</i> )		200	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Cavia's ( <i>Cavia porcellus</i> )		1.600	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Konijnen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )		22.250	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Honden ( <i>Canis familiaris</i> )		2.600	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Katten ( <i>Felis catus</i> )		750	5.1 lid2h
	Varkens ( <i>Sus scrofa domesticus</i> )		1.200	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology</b>				
<b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)</b>				
<b>3.4.4.4 Ecotoxicology</b>				
	Klauwkikkers ( <i>Xenopus laevis</i> en <i>Xenopus tropicalis</i> )		2.750	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Andere vissen (andere Pisces)	meerdere soorten	22.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Er wordt door de aanvrager in elke bijlage geen uitsplitsing in dieraantallen en ongerief per diersoort weergegeven.

De enige beschikbare informatie is het totaal aantal dieren voor het hele project:

Estimated maximum number of animals over the 5-year projected period

Mouse 22500

Rat 190000

Hamster 200

Guinea pig 1600

Rabbit 22250

Dog 2600  
Cat 750  
Minipig 1200  
Clawed frog 2750  
Fish 22000

In bijlage 3.4.4.1 zullen 50-60% van het totaal aantal aangevraagde dieren (niet zijnde kikkers en vissen) gebruikt worden.

In bijlage 3.4.4.2 zullen 30-40% van het totaal aantal aangevraagde dieren (niet zijnde kikkers en vissen) gebruikt worden.

De ongeriefsclassificaties zijn ook alleen per bijlage benoemd, niet opgesplitst naar diersoort.

Bijlage 3.4.4.1: 40-45% licht; 50-55% matig; <5% ernstig

Bijlage 3.4.4.2: 40-45% licht; 50-55% matig; <5% ernstig

Bijlage 3.4.4.3: 45-50% licht; 40-50% matig; <1% ernstig

Bijlage 3.4.4.4: acute studies: 40-50% licht; 40-50% matig; <10% ernstig

Bijlage 3.4.4.4: chronische studies: 55-65% licht; 35-45% matig; <1% ernstig

In de aanvullende informatie van de aanvrager (vergaderstuk AV 5.1 lid 2h g1) wordt ook de opsplitsing van het ongerief per diersoort gegeven (zoals is weergegeven in de tabel op pagina 5 van dit advies)

Over huisvesting zegt de aanvrager in de bijlagen 3.4.4.1-3.4.4.3:

Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible.

En in bijlage 3.4.4.3: In addition, animals in the mass-balance phase of an ADME study will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 7 days and animals in the kinetic phase of an ADME study will be single-housed on a bottom grid for maximally 7 days in order to prevent coprophagy.

Over pijnbestrijding schrijft de aanvrager in bijlagen 3.4.4.1-3.4.4.3:

Anesthesia and analgesia will be used perioperative during surgery, anesthesia prior to euthanasia of animals and/or during blood/tissue collection (rodents). In general, no anesthesia or analgesia will be used as a relief for pain putatively caused by test substance as this is not compliant with the study objectives. Superficial/non-invasive methods can be used to reduce pain sensation.



Over doden van dieren schrijft de aanvrager:

If mortality is not a study end point, an evaluation will be made to determine if an animal is suitable for re-use or training purposes.

In bijlage 3.4.4.3: Large animals (dogs, cats and minipigs) will mostly be re-used after a (DM)PK study.

#### Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

<b>Locatie uitvoering experimenten</b>	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
<b>Maatschappij</b>	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft een aanvraag met een groot aantal dieren ook van de meer gevoelige diersoorten zoals honden en katten.

#### 2 DEC advies

<b>DEC-advies</b>	<p>De aanvraag betreft een paraplu aanvraag van <b>5.1 lid2h</b></p> <p>Dit betekent dat de DEC niet op stof/product niveau kan toetsen, aangezien stof/product informatie op voorhand niet beschikbaar is. Niettemin is de aanvraag toetsbaar, op basis van de samenhang van de diverse studies en het feit dat de studies richtlijn gedreven zijn.</p> <p>De dieren worden gehuisvest conform bijlage III van Richtlijn 2010/63/EU. In specifieke gevallen kan hiervan worden afgeweken om wetenschappelijke en/of dierenwelzijnsredenen. Deze worden in de aanvraag goed onderbouwd (tijdelijk verblijf in metabolisme kooien, of individuele huisvesting om vechtdrag te voorkomen, of om beschadiging van instrumentatie of beïnvloeding van dermale blootstelling te voorkomen.</p> <p>Het ongerief is door de onderzoekers per appendix ingeschat, op basis waarvan een algemene inschatting voor de gehele project aanvraag is gemaakt. Het ongerief dat veroorzaakt wordt door de uitvoering van de dierproeven (procedures) is goed te voorspellen en zal zelden de classificatie matig overschrijden.</p> <p>Het geslacht van de dieren wordt over het algemeen voorgeschreven in de test richtlijnen. Sommige richtlijnen schrijven gebruik van beide geslachten voor, andere richtlijnen laten de geslachtskeuze open, soms zijn er wetenschappelijke redenen voor gebruik van mannelijke of slechts vrouwelijke dieren. Soms kan de keuze voor één geslacht worden</p>
-------------------	--



gebaseerd op resultaten van eerder onderzoek (uit een of meerdere studies uit een van de appendices of reeds beschikbare gegevens). De informatie verzameld in de vragenlijst uit de project aanvraag zal mede bepalen of het onderzoek met beide geslachten of met het meest gevoelige geslacht voor de betreffende stof of eindpunt wordt uitgevoerd. De 5.1 lid2h is van mening dat dit afdoende is beschreven in de project aanvraag en appendices.

Wanneer honden, katten of varkens niet worden gedood in het kader van de studie, (...) kan hergebruik of herplaatsing worden overwogen. Bij pharmaco/toxicokinetisch onderzoek (beschreven in appendix 3) kunnen dieren na een wachtperiode worden hergebruikt indien het voorafgaande ongerief beperkt is gebleven tot maximaal matig. Bij een zeer gering percentage dieren (bijvoorbeeld katten) kan adoptie tot de mogelijkheden behoren.

#### Ethische afweging van de DEC:

De centrale morele vraag is of de nadelige gevolgen voor de meer dan 260000 dieren uit de projectaanvraag met ongerief scores van mild tot ernstig opweegt tegen de informatie die wordt verkregen uit de dierstudies die nodig zijn om een veiligheidsbeoordeling voor mens, dier en/of milieu uit te voeren voor stoffen en producten die op de markt worden gebracht.

Voor de samenleving is het van groot belang dat de stoffen en producten die op de markt komen veilig zijn voor mens, dier en milieu. Veiligheidselzen gelden niet alleen voor de toepassing van de stof of product, maar ook voor productie, vervoer en opslag. Veiligheidselzen zijn vastgelegd in (inter)nationale wet- en regelgeving en voor dat doel wordt er door autoriteiten onder meer om gegevens gevraagd die alleen uit proefdieronderzoek kunnen worden verkregen. Voor overheden is het van groot belang om de juiste informatie te verkrijgen op basis waarvan veiligheidsrisico's kunnen worden ingeschat.

Hier tegenover staat dat het doen van dierproeven maatschappelijk als problematisch wordt beschouwd en de voorkeur gegeven zou worden aan niet-dierproef afhankelijke technieken. Voor de in deze aanvraag beschreven dierproeven zijn nog geen - door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerde - alternatieven beschikbaar.

Voor de proefdieren worden geen belangen gediend maar wel geschaad (ongerief, aantasting welzijn en integriteit).

De industrie die de stoffen/producten op de markt brengt heeft een commercieel belang, maar heeft evenzeer belangen met betrekking tot de veiligheid van die stoffen/producten. Gezien de tijd en kosten die gepaard gaan met de uitvoering van dierproeven zal de industrie deze

studies zoveel mogelijk willen beperken het geen het risico op niet-noodzakelijke dierproeven verder minimaliseert. Voor de vergunninghouder is er financieel belang, immers 5.1 lid2h die zich richt op wettelijk verplicht onderzoek dankt hieraan haar bestaansrecht. Echter, de vergunninghouder is ook betrokken bij de ontwikkeling en uitvoering van diverse in vitro of in silico alternatieven voor dierproeven en zal daar waar beschikbaar en mogelijk deze alternatieven ook aanbieden of resultaten hieruit aanwenden voor verfijning van richtlijn gedreven studies. Tevens is er een belang voor de vergunninghouder om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren in relatie tot dierenwelzijn en maatschappelijk draagvlak.

Overheden stellen methodieken voor veiligheidsbeoordeling vast en verplichten producenten hiervoor relevante gegevens aan te leveren. Die gegevens komen uit allerlei domeinen inclusief fysisch-chemische eigenschappen, milieu/residu veld studies, informatica, en biologie. Van dat laatste betreft een klein deel onderzoek aan levende dieren die onder de Wod vallen. Deze proefdierstudies worden volgens internationale test richtlijnen uitgevoerd, welke door overheden zijn voorgeschreven. De resultaten van de proefdier studies zijn voorspellend voor de mogelijke schadelijke werking van de stof/product voor mens, dier en milieu. Het project is in de ogen van de DEC dan ook van groot maatschappelijk belang. De vergunninghouder is gespecialiseerd in het uitvoeren van richtlijn gedreven onderzoek voor derden en is in staat om kwalitatief goede dierproeven uit te voeren met aandacht voor dierenwelzijn. Het grote aantal dieren wordt behalve door de aard van de dierproeven vooral bepaald door de verwachte werkportefeuille. Welke dierproeven moeten worden uitgevoerd alsook op welke wijze waarop dit dient te gebeuren wordt in belangrijke mate door overheden bepaald. Meewegende dat het onderzoek door overheden wordt voorgeschreven, de aanvrager optimaal invulling geeft aan 3V's, beschikt over voldoende gekwalificeerd personeel en adequate infrastructuur, een uitstekende record heeft met de uitvoering van dergelijk onderzoek en de haalbaarheid als zeer hoog wordt ingeschat is de DEC van mening dat het beschreven ongerief van de dieren opweegt tegen het belang van het in dit project beschreven dierproeven.

Op basis van bovenstaand kan de 5.1 lid2h concluderen dat het gebruik van de dieren binnen dit project gerechtvaardigd is.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij  
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd  
De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld over o.a.: de strategie, samenhang tussen de appendici, verwijzing naar testrichtlijnen,



afwijkende huisvesting, verwijzing naar SOPs, hergebruik, NTS.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

De DEC adviseert positief op voorwaarde van nadere onderbouwing van 5.1 lid2h en gebruik van 5.1 lid2h

De argumentatie zoals eerder gedeeld met de CCD de visie hierop weergegeven in brief d.d. 25 april 2016 van de CCD aan de VGH geeft afdoende informatie voor de DEC om op voorhand een positief advies te kunnen geven.

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Het uitgebrachte advies is unaniem tot stand gekomen. 1 DEC lid was niet aanwezig tijdens de vergadering op 31 juli 2017, maar heeft schriftelijk aangegeven positief te adviseren over deze project aanvraag.

De volgende dilemma's zijn gesignaleerd door de DEC:

Voor sommige proefdierstudies zijn in vitro alternatieven beschikbaar. Echter, deze worden nog niet door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerd. Daar waar autoriteiten deze alternatieven niet accepteren zullen nog steeds dierproeven vereist zijn voor de registratie of toelating van stoffen/producten.

Wereldwijd worden steeds nieuwe stoffen op de markt gebracht waaraan de samenleving hoge eisen worden gesteld met betrekking tot de veiligheid daarvan. De 5.1 lid2h kan niet waarden wat het belang is van elk van deze nieuwe stoffen/producten aangezien de diversiteit in stoffen/producten en gebruikers (maatschappij, dieren, patiënten, beroepsmatig, etc) groot is en omdat informatie over specifieke stoffen en producten in een 5.1 lid2h parapluaanvraag niet bekend zijn. Wel erkent de DEC op voorhand het grote belang van veiligheidseisen van alle in de productaanvraag genoemde categorieën van stoffen en producten.



### 3 Kwaliteit DEC advies

<b>Kwaliteit DEC-advies</b>	Het DEC-advies is volledig.
	Er zijn DEC leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag vanwege onafhankelijkheid of onpartijdigheid. Er zijn geen DEC-leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag. Alle leden hebben onpartijdig en onafhankelijk deel kunnen nemen aan de advisering. 1 lid is uitgesloten van deelname aan de beoordeling van appendix 3, in verband met de betrokkenheid bij het opstellen van deze appendix.
Het DEC advies is volledig en goed onderbouwd.	

### 4 Inhoudelijke beoordeling

<b>Belangen- verstrengeling</b>	Geen van de medewerkers van het Secretariaat heeft een arbeidsrelatie gehad met de aanvrager die minder dan 5 jaar geleden is beëindigd of heeft andere belangen die mogelijk zouden kunnen leiden tot oneigenlijke beïnvloeding.
-------------------------------------	---

<p><b>Doelstelling</b> Doelstelling</p>	<p>Citaat: The objective of this project is to authorize rodent and non-rodent (excluding non-human primates) studies to enable and support regulatory testing programs for the safety evaluation of substances, and to assess information on substances during manufacture and use. When studies are requested in order to meet regulatory requirements, they will be performed in compliance with relevant national and international legislation. The guidance given in the various guidelines is followed in the design of safety evaluation programs and in the design of studies. The technical implementation of these studies are described in the test guidelines. The applicable test guideline depends on the exposure, the intended use of the substance and applicable legislation. The respective test guideline(s) will be listed in the study plan (protocol) of each study.</p> <p>The program of work defined under this project proposal may take place early in the discovery stage (i.e. pre-clinical candidate selection and refinement), in later stages of development of substances (i.e. pharmacokinetic profiling for dose selection in advance of pivotal safety studies, clinical trials, or kinetic analysis to refine environmental residue models and acceptable intake levels), or for dose level selection purposes, and may therefore start at any point in the development process. Studies are performed to either directly meet the requirements of various regulatory authorities worldwide or as part of a robust supporting strategy used to evaluate research strategies.</p> <p>In summary, studies under this project proposal will contribute to safe exposure of humans, animals and the environment to a wide range of substances (e.g. chemicals, biocides, plant production products, pharmaceuticals, vaccines, medical products, foods/feeds).</p> <p>De aanvrager is <b>5.1 lid2n</b> en zal het merendeel van het werk uitvoeren in opdracht.</p>
---	--

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>Citaat: The principal benefit of the project is the provision of data to facilitate development and/or regulatory decisions on, for example, clinical trial approval or marketing authorization for substances to which humans, animals and or the environment are/will be exposed. The in vivo studies requested in this project application are 'relevant contributions to safe products' and will support, based on observed toxicity levels, any regulatory and corporate decisions related to market approval and the safe use of the product in society.</p> <p>The data generated are used to support risk assessment and to continue to facilitate the development of substances, thereby contributing to their safe use. The information derived from these studies may be used to preclude unsuitable candidates from development, to remove unsuitable existing compounds from the market or to prevent unsuitable substances from entering the market once they have been shown to pose an unacceptable risk. The information may also be used to replace existing hazardous substances on the market by less hazardous ones. For these purposes, the use of toxicological information from animal testing is considered socially relevant.</p> <p>For pharmaceuticals, this ultimately contributes to safe products and innovations, which improve the health and quality of the life of humans and/or animals. For industrial and household chemicals and food/feed (ingredients, additives, etc.), it may inform on their safe handling, transport, use and consumption. For crop protection products, this translates to better targeted products that can safeguard and improve the yields of our food supply or reduce any potential negative impact upon ecosystems and the environment (i.e. including humans and animals). Further, (historical) data may be used as a reference in setting-up alternatives for animal testing.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	Voldoende uitgewerkt.



<p><b>Wetenschappelijke kwaliteit</b> Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek</p>	<p>De DEC zegt hierover: De studies worden uitgevoerd volgens internationaal voorgeschreven test richtlijnen. De aanvrager heeft langdurende ervaring met richtlijn gedreven onderzoek. De DEC is ervan overtuigd dat voldoende ervaring en deskundigheid in het bedrijf aanwezig is om dit onderzoek uit te voeren. Ook is de DEC overtuigd van voldoende kennis en deskundigheid om 3V-beginselen te waarborgen mede gezien de vermelde activiteiten van de vergunninghouder in het 3V-centrum en het Europese Lab Animal Science netwerk.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bij elk verzoek vanuit de industrie voor een dierproef wordt eerst specifieke informatie verzameld over de betreffende stof of product aan de hand van de 15 punten vragen lijst (zie project aanvraag paragraaf 3.4.2). Op grond van de verkregen informatie wordt vastgesteld of aanvraag richtlijn gedreven onderzoek betreft en welke dierproeven (beschreven in 1 of meer appendices) hiervoor noodzakelijk zijn. De DEC is ervan overtuigd, dat deze strategie en de afstemming van het studieplan met de IvD goede waarborgen geeft voor een optimale uitvoering van dierproeven voor het verkrijgen van de gegevens die door de registratieautoriteiten worden gevraagd en waarbij 3V aspecten optimaal worden geborgd (zie ook de beantwoording van vraag 3 in de bijlage).</li> <li>- De uitkomstparameters van de dierproeven zijn helder en logisch beschreven in (inter)nationale uitvoeringsrichtlijnen en worden door de autoriteiten benoemd.</li> <li>- Omdat richtlijn gedreven dierproeven (in het algemeen) robuust zijn en de betrokken medewerkers deskundig en de infrastructuur adequaat, beoordeelt de DEC de uitvoerbaarheid van het project als zeer goed.</li> </ul> <p>Het Secretariaat heeft geen reden om te twijfelen aan de kwaliteit van het onderzoek of de aanvrager.</p>
---	---

<p><b>3V's</b> Vervanging</p>	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat: Most studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to- be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.</p> <p>Several international legal and scientific bodies/committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority-approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates/changes of these legislations will be regularly checked and implemented.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of toxicity.</p>
-----------------------------------	--

	<p><b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The studies are obligatory for registration of a test substance according to official guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines allows the use of alternatives not involving animals, then these alternatives will –and have to- be used for registration purposes. Some in vivo study types have already been replaced by in vitro studies. In the most recent guidelines, however, no authority-approved alternatives are available for the studies described in this Project Proposal.</p> <p>Several international legal and scientific bodies / committees determine which information is needed to evaluate the safety of a substance or product. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory requirements for which alternative testing is not available. Where authority approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g., in vitro skin absorption test), these will be used. As the development of alternatives is ongoing and regulatory authorities have different and changing policies in the acceptance of alternatives, updates / changes of these legislations will be regularly checked and implemented.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of overall compound toxicity, target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. Thus far, in vitro and ex-vivo test systems remain insufficient for comprehensive determination of reproductive and developmental toxicity.</p>
	<p><b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):</b> Citaat: These studies are obligatory for registration of a test substance according to guidelines or in support of clinical trials. If the guidelines describe to use alternatives, which do not involve animals, then these type of tests will be used for registration purposes. Some in vivo study types are already replaced by in vitro studies. However, in the most recent guidelines no authority-approved alternatives are available for the described ADME and DMPK studies.</p> <p>For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.</p>



	<p><b>3.4.4.4 Ecotoxicology:</b> Citaat: Only for the fish acute toxicity test an alternative is presented in the guideline (OECD 236) that describes a fish egg toxicity test. This study is available at [aanvrager] and might be accepted by authorities (i.e. EMA) as an accepted alternative for the standard study. In the most recent guidelines of the other fish and frog studies, as presented earlier, no authority approved alternatives are available.</p>
<p>Verminderen</p>	
	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria. Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce discomfort.</p> <p>When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use, thereby saving the use of naïve animals. Animals used previously under this or other project licenses at this facility may be re-used provided the legal conditions for re-use are met. Re-use will be discussed and needs to be approved by the AWB.</p>
	<p><b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is described in international guidelines. Studies are designed to obtain maximal information from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in a full study is considered to be the minimum needed to satisfy evaluation criteria.</p> <p>Study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client, statisticians) and updated to incorporate available refinements, to minimize animal numbers or to reduce severity levels.</p>

**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):** Citaat: The minimal amount of animals used in a study is mentioned in international guidelines or based upon common practice. Studies are designed to obtain maximum data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical design; however they are also based upon international guidelines, where existent, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee correct determination of kinetic processes. As mentioned above, study designs are further refined, in consultation with our statisticians, to identify the optimum animal number to achieve study objectives. When a study design has no terminal requirement, animals may be suitable for re-use thereby saving the use of a naïve animal. Animals used previously under this or other project licenses at this establishment may only be re-used subject to meeting the legal conditions for re-use. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, designated veterinarian and the Animal Welfare Body.

	<p><b>3.4.4.4 Ecotoxicology:</b> Citaat: The minimal number of animals used in a study is mentioned in international guidelines. Studies are designed to obtain maximum data from the fewest number of animals. In general, the number of animals used for each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical criteria, however they are also based upon international guidelines, where extant, which mandate the number of groups and animals therein, to guarantee clear demonstration of any test substance effects.</p> <p>Additional information which can reduce the number of animals used are: information from other aquatic studies by the manufacturer or other companies, product information and literature about similar compounds, physico chemistry data, etc. and will then be applied. The number of test concentrations might be reduced or a study might be performed as a limit test in case no toxicity is expected, this will be discussed with the client.</p> <p>For fish a sensitivity check to the substance should be performed. This test is based on the OECD 203 and the ISO international Standard 7346-1, but with a limited number of fish and groups. At [aanvrager] this is performed on a yearly basis with the standard species. Historical data have proven that sensitivity of these fish is similar over the past 30 years. Consequently, instead of running multiple sensitivity checks per batch, this is only performed once per year and with a limited number of fish (5 fish per group, 3 test groups; no control). Fish used in a control group of acute fish toxicity tests, can be maintained for development/validation of an analytical method for bioaccumulation studies.</p>
Verfijnen	
	<p><b>3.4.4.1 General Toxicology:</b> Citaat:</p> <p>The main non-rodent species under this project are dogs and minipigs. The dog and minipig are the most commonly used non-rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs, and are chosen because they have physiological, morphological, metabolic or pharmacokinetic/dynamic similarities with target species, when rodent species are scientifically or physiologically inappropriate. The main rodent species under this project is the rat. The rat is the commonly used rodent species for non-clinical safety and supplementary ADME programs (see also Appendix 3). Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.</p>



Data on 5.1 lid1c

Furthermore, predictive studies' such as tolerability and/or pharmacokinetic studies allow streamlining of the evaluation program and are often used to inform about candidate selection (whether or not a candidate should be developed). For substances in progress, these studies may be included in regulatory submissions as supporting studies. Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. Care is taken to provide species specific environmental enrichment (e.g. play items and shelters for rodents, and chew blocks and human interaction for dogs). Further, attention is given to evaluate environmental enrichment items and communicate on practices between sites.

Animals are checked multiple times per day to timely detect humane end points. In case an animal shows clear adverse effects or is in pain, the animal will be observed more intensively and a veterinarian will check the animal regularly. Small treatment such as cooling, supportive feeding, cleaning of wounds might be acceptable within the scope of the study.

Citaat:

The majority of animals are not expected to show signs of severe adverse effects of the test substances that impact on their general well-being. Selection of a suitable dose level will take into account any available data from other dose routes but assumptions have to be made in such extrapolation and occasionally unwanted adverse effects may arise from the selected dose level.

Studies involving therapeutic agents (pharmaceuticals, human and veterinary) with effects putatively caused by the compound, are likely to produce pharmacodynamic effects but without clinical signs and these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacodynamic effects with severity levels from mild to severe, that will not be expected to persist for longer than 24 hours. Interventions, if needed, can be performed within this timeframe.

Analgesia or veterinary treatment will be performed if this is compliant with the study. The veterinarian and study director will be involved in the decision making for performing a treatment.

In the event of an animal showing severe clinical signs, study director,

	designated veterinarian and AWB can/will be involved deciding on either modification of study design, withdrawal from treatment, provision of preventative or therapeutic treatments, or humane killing (HEP) of affected animals.
--	--

	<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:</b> Citaat: The main species under this project are rats and rabbits, the most commonly used species for non-clinical safety testing programs. Extensive historical use of this species has accumulated substantial experience and background data, which may facilitate the interpretation of experimental results; furthermore, its size permits repeated collection of analytical samples with minimal physiological impact, which in turn reduces the group size required to fulfil the scientific/regulatory objectives of the study.
--	---

	Zie verder bijlage 3.4.4.1.
--	-----------------------------

**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):**

The selected animal species depends on guidelines and laws, previous work done with the same compound, in-vitro metabolism data, intended compound use and compound properties.

Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items and shelters for rodents and human interaction for dogs or chew blocks) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices.

Measures are in place to minimise animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages will be avoided. The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff, and statisticians occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.

The majority of animals are not expected to show signs of (severe) effects that have impact on their general well-being. In the event of an animal showing severe signs of an adverse reaction, immediate veterinary advice will be sought (e.g. modification of study design/ withdrawal from treatment, provision of palliative or therapeutic treatments) or humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) applied where appropriate. In response to developing problems/unusual events, involvement of Veterinary Services and Animal Welfare Body will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

Studies involving potential therapeutic agents (pharmaceuticals and animal health products) may produce pharmacological or pharmacodynamic effects with certain discomfort (max moderate), but these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Studies involving non-therapeutic substances (agrochemicals, food additives and industrial chemicals) may, as a side effect not directly related to their proposed biological or chemical action, also produce pharmacological or pharmacodynamic effects which would not be expected to persist for more than 24 hours either.

Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be undertaken using a combination of volumes, routes and frequencies that of themselves will result in no or at most transient mild or moderate discomfort and no lasting harm.



**3.4.4.4 Ecotoxicology:** Citaten: In the interest of animal welfare and to minimize any testing likely to produce severe responses in animals, a weight of evidence analysis will be performed prior to start of this study. All available information will be evaluated (e.g. existing environmental and aquatic toxicity data, literature, substance data supplied by the sponsor, analysis of structure activity relationships (SAR), physicochemical properties and reactivity with water to determine the need for in vivo testing and the concentrations to be tested. The data will also be used to decide whether a full or limit final test can be performed without a prior range-finding.

In order to reduce any possible adverse effects to fish from the environment, no tap-water or water from natural sources are used. We use reversed osmosis water and add salts to it to have a constant stable quality without contaminants. In addition, the medium quality is controlled by taking samples and measure pH, nitrate, nitrite and ammonia concentration on a weekly basis. Further, temperature in holding tanks is monitored continuously. Fish that are kept in holding tanks are observed daily for any abnormalities. In case of any abnormalities on one or a few individual fish, these will be observed for clinical signs and if effects rise above the severity threshold level as outlined in the study plan, fish will be humanely euthanized. In case of higher number of fish showing abnormalities or specific abnormalities that seem not normal, the designated veterinarian and AWXB are consulted. During the actual fish experiments with test substance, fish are monitored at least twice daily. Dead fish are removed when observed. Fish that are convulsing or showing other severe forms of distress not considered transient in nature and likely to become more severe is terminated, will be killed for humane reasons.

**3.4.4.1 General Toxicology:** Citaat: [aanvrager] is actively involved within the Dutch Three Rs centre, and regularly interacts with global regulatory agencies and European Lab Animal Science (FELASA) network, and thus is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and **5.1 lid2h**

In the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdier vrij onderzoek', study designs are reviewed at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce the severity level. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

De 3V's zijn voldoende beschreven.

**3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology:** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics):** Zie bijlage 3.4.4.1.

**3.4.4.4 Ecotoxicology:** Zie bijlage 3.4.4.1.

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

3.4.4.1 General Toxicology: Citaat: Repetition of studies will be avoided as much as possible, which is also supported by legislation. The study history of the test substance will be queried (with the 15-item checklist) from the sponsor to avoid repetition. In case of (agro)chemicals the sponsor need to register a test substance at the authorities prior to study execution.

Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a contamination or poor execution by another **5.1 lid 2b**. In case of a significant alteration of the test substance or vehicle, which requires additional testing and consultation of the responsible regulatory authorities, this is not considered to be 'repetition'. If a regulatory accepted study is already available, repetition of the study will not be beneficial for the client/customer/sponsor and therefore no repetition will be performed. For industrial chemicals, agrochemicals and biocides to be authorized in the European Union, there are specific Articles in Regulations and Directives to avoid duplicate testing. However, performance of studies in accordance with the latest test guidelines or on request of authorities or another jurisdiction cannot be completely excluded.

3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology: Zie bijlage 3.4.4.1.

3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics): Zie bijlage 3.4.4.1.

3.4.4.4 Ecotoxicology: Citaat: The study history of the test substance will be queried from the sponsor to avoid repetition. For (agro)chemicals the Sponsor need to register a test substance at the Authorities prior to study execution. Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study was poorly executed by another company. Another possibility is significant alteration of the test substance or vehicle from previous batches, which required additional testing. This repetition will normally be performed after the sponsor consulted the responsible authorities. Repetition of studies is not allowed unless specified and justified by the study director and approved by the AWB.

**Hergebruik**

Er is sprake van hergebruik van dieren.



3.4.4.1 General Toxicology: Citaat: If the study design allows, animals (mostly cats, dogs and minipigs and rabbits) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals used in severe procedures will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs have been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate.

Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance.

Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal). Adoptions might be considered as well.

3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology: Citaat: If the study design allows, animals (parental/pups) will be re-used or re-used animals will be included. The policy on the re-use of animals is documented in SOPs. Animals that had severe discomfort will not be re-used. The evaluation for re-use of animals will be made by the responsible veterinarian and AWB. The veterinarian will be notified in case any unexpected (clinical) signs had been observed in the previous study, or the severity score was more than moderate.

Re-use can be performed within the same type of study or between different types of studies. A sufficient washout period will be taken into account based on the characteristics of the test substance.

Unused spare animals may be used in other studies or for training of technicians (separate Project Proposal).

3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics): In general, non-rodents like dogs, cats and minipigs will be re-used for DMPK studies, when these studies have no terminal endpoint and the severity levels are mild. A commonly used washout period between studies is two weeks. The policy on the re-use of animals is documented in facility SOPs. In these SOP's, e.g. minimal wash-out period, maximal times for re-use, maximal overall number of blood samples has been described in close collaboration with the veterinarian and the AWB.

Animals that had severe discomfort in retrospect will not be re-used. The evaluation of re-use of animals will be made by the responsible technician, veterinarian and the Animal Welfare Body. The veterinarian will be notified in case any alterations had been observed in the previous study or the discomfort score was severe.

3.4.4.4 Ecotoxicology:

<b>Naam proef</b>	<b>Worden de dieren gedood?</b>	<b>Doden volgens richtlijn?</b>
3.4.4.1 General Toxicology	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.4 Ecotoxicology	Ja	volgens de richtlijn.

<b>Naam proef</b>		
<b>3.4.4.1 General Toxicology</b>	HEP: <1%	Citaat: Animals that are showing stress or pain which is not expected to be temporary in nature or to become more transient, will be killed based on OECD guidance documents on humane end points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7).
Muizen ( <i>Mus musculus</i> )	Ongerief: 5% Ernstig 45% Matig 50% Licht	
Ratten ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Ongerief: 5% Ernstig 45% Matig 50% Licht	
Syrische goudhamsters ( <i>Mesocricetus auratus</i> )	Ongerief: 1% Ernstig 49% Matig 50% Licht	
Cavia's ( <i>Cavia porcellus</i> )	Ongerief: 1% Ernstig 49% Matig 50% Licht	
Konijnen ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	Ongerief: 5% Ernstig 50% Matig 45% Licht	
Honden ( <i>Canis familiaris</i> )	Ongerief: 5% Ernstig 45% Matig 50% Licht	
Katten ( <i>Felis catus</i> )	Ongerief: 1% Ernstig 49% Matig 50% Licht	
Varkens ( <i>Sus scrofa domesticus</i> )	Ongerief: 5% Ernstig 45% Matig 50% Licht	



<b>3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology</b>	HEP: <1%	Zie bijlage 3.4.4.1
<b>3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)</b>	HEP: <1%	Zie bijlage 3.4.4.1.
<b>3.4.4.4 Ecotoxicology</b>	HEP: <5% acute studies; <1% chronische studies	Zie bijlage 3.4.4.1. A SOP describing the procedures and when this should be applied is in place for both fish and frog testing.
Klauwkikkers (Xenopus laevis en Xenopus tropicalis)	Ongerief: 5% Ernstig 45% Matig 50% Licht	
Andere vissen (andere Pisces)	Ongerief: 5% Ernstig 45% Matig 50% Licht	

Opmerkingen over de dierproeven

<b>Naam proef</b>	<b>Opmerkingen</b>
3.4.4.1 General Toxicology	De dieren van appendici 1 t/m 3 zijn in de vergunning opgenomen onder bijlage 3.4.4.1. Verdeling van de dieren over de verschillende bijlagen is weergegeven in de tabellen in de bijlage bij deze vergunning.
3.4.4.2 Developmental and Reproductive Toxicology	
3.4.4.3 ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) and DMPK (Drug Metabolism Pharmacokinetics)	
3.4.4.4 Ecotoxicology	

## 5 Samenvatting

De aanvraag betreft een 5.1 lid2h voor 5.1 lid2h. In deze projectaanvraag worden de meest voorkomende toxiciteitsstudies beschreven; de uit te voeren experimenten zijn met name richtlijn gedreven studies. De aanvraag is groot qua omvang en dieren aantallen en de DEC zegt hierover: "De 5.1 lid2h is van mening dat deze terecht zijn ondergebracht in één project omdat zij voortvloeien uit wettelijke verplichtingen, en hetzelfde einddoel dienen. Verder ook omdat voor elke stof geldt dat resultaten van studies uit verschillende appendices nodig kunnen zijn voor de beoordeling van de veiligheid van stoffen/producten voor mens, dier en milieu en opgenomen worden in een registratiedossier van de betreffende stof/product en in die zin dan in samenhang worden uitgevoerd. De aanvraag betreft een paraplu aanvraag van 5.1 lid2h".

Dit betekent dat de DEC niet op stof/product niveau kan toetsen, aangezien stof/product informatie op voorhand niet beschikbaar is. Niettemin is de aanvraag toetsbaar, op basis van de samenhang van de diverse studies en het feit dat de studies richtlijn gedreven zijn".

De verschillende studies zijn niet afzonderlijk tot in detail beschreven in de bijlagen, maar wel wordt verwezen naar verschillende richtlijnen waar de experimenten op zijn gebaseerd. Gezien het grote aantal testrichtlijnen dat van toepassing is op studies in de algemene toxicologie, zijn hiervoor hoofdkaders aangegeven, niet alle richtlijnen zijn hier benoemd.

Vanwege 5.1 lid2h van de aanvraag is nog niet helder welke stoffen in welke studies getest zullen worden. Hier is wel een helder stappenplan voor beschreven, dat intern wordt gehanteerd wanneer er een opdracht van een klant binnenkomt. De aanvrager beschrijft een 15-tal punten die geëvalueerd worden alvorens een studie in dieren wordt gestart.

De aanvrager heeft niet per bijlage dierproeven, per diersoort een opsplitsing gemaakt in het verwachte aantal dieren dat gebruikt zal worden en de ongeriefclassificatie is ook niet per diersoort opgesplitst. De aanvrager is gevraagd deze opsplitsing te maken.

Deze opsplitsing is niet per bijlage exact gemaakt, maar wel is voor de verschillende diersoorten het te verwachten ongerief uitgesplitst. Voor bijlagen 3.4.4.1-34.4.3 is ongeriefsinschatting per diersoort op 1 hoop gegooid. Voor bijlagen 3.4.4.1 en 3.4.4.3 is een onderscheid gemaakt in spreiding tussen de typen dierstudies tussen rodents en non-rodents. Hoewel niet exact bekend is voor welke studies welke diersoort in welke aantallen gebruikt zal worden, zal al het onderzoek 2 volgens wettelijke vereisten verlopen. Vanwege 5.1 lid2h van deze aanvraag zal de verdeling van de diersoorten niet vooraf vastgesteld kunnen worden. Hier kan wel door de jaarlijkse terugkoppeling en door het opgeven van de totale aantallen per

# Overzicht van opmerkingen bij AdviesNotaCCD\_5.1 lid2e.pdf

Pagina: 30

---

<b>T</b> Nummer: 1	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Markering	Datum: 26-9-2017 16:28:46
--------------------	-------------------	----------------------	---------------------------

---

dit klinkt een beetje negatief,...

algemeen beschreven en niet per diersoort uitgesplitst

<b>T</b> Nummer: 2	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Markering	Datum: 26-9-2017 16:29:12
--------------------	-------------------	----------------------	---------------------------

---

richtlijn gedreven zijn



diersoort het gebruik van de verschillende diersoorten worden meegenomen in de afweging.

Het aantal dieren dat voor adoptie zal worden aangeboden, is relatief laag. Honden en katten worden meerdere keren (maximaal 12 keer) hergebruikt. Het is ook wel duidelijk dat de aanvrager voor de dieren de verschillende mogelijkheden onderzoekt.

De aanvrager geeft aan over huisvesting:

"Male mice, rabbits, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be housed single in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible."

De DEC vindt de onderbouwing van de individuele huisvesting voldoende, sinds 1 januari 2017 zijn de huisvestingselsens uit de EU Directive van kracht, waarbij individuele huisvesting van muizen niet meer is toegestaan. Echter hierbij is aangetekend dat hiervan afgeweken mag worden vanwege dierenwelzijnsaspecten, vechten van mannelijke dieren kan onder deze uitzondering vallen vanwege deze welzijnsaspecten. Het Secretariaat volgt hierin het DEC advies.

In bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3 wordt over water- en voer-restrictie gesproken. De noodzaak en de manier waarop dit plaatsvindt is nu voldoende beschreven (vergaderstuk AVD 5.1 lid 2h g1).


De dieren in bijlage 3.4.4.3 worden individueel gehuisvest in metabolismekooien. Dit is voldoende onderbouwd.


De aanvrager geeft aan zowel mannelijke als vrouwelijke dieren te gebruiken, afhankelijk van de toegepaste richtlijn of gebruikte sekse in eerdere studies. De aanvrager geeft aan wanneer een klantvoorstel een onvoldoende onderbouwd gebruik van 1 sekse bevat, waar mogelijk een advies voor het gebruik van beide sexen zal worden afgegeven.

Dieren kunnen mogelijk pijn ondervinden van de test stoffen. Hiervoor zal geen pijnbestrijding worden toegepast omdat dit niet verenigbaar is met de studiedoelen. Er kunnen wel superficial/ non-invasieve methoden van pijnbestrijding worden toegepast (bijvoorbeeld koeling). De aanvrager geeft aan dat dit kan maar geeft niet aan dat ze dit ook daadwerkelijk zullen doen. Het Secretariaat stelt voor hierover een voorwaarde op te nemen die afstemming van pijnbestrijding met de IvD voorschrijft.

De DEC adviseert de aanvraag te vergunnen op voorwaarde van een nadere

Of, per dier zullende verschillende mogelijkheden; adoptie, hergebruik, herplaatsing overwogen worden.

onderbouwing van 5.1 lid2h en het gebruik van 5.1 lid2h  
Voor de procedure van het gebruik van deze 5.1 lid2h is eerder door de CCD een verklaring van geen bezwaar afgegeven (zie vergaderstuk AVD 5.1 lid2h g3). Bij navraag bij de aanvrager de procedure van het gebruik van deze katten te beschrijven, heeft de aanvrager dezelfde informatie bijgevoegd (zie vergaderstuk AVD 5.1 lid2h g2), inclusief de eerder afgegeven verklaring van geen bezwaar van de CCD. Het Secretariaat ziet geen reden nu af te wijken van het eerder genomen besluit van de CCD betreffende gebruik van deze katten 

In bijlage 3.4.4.4 beschrijft de aanvrager een LC50-studie, wat in de Nederlandse wet specifiek als verboden testmethode wordt benoemd  in de WoD is hiervoor een vrijstellingsregeling aangegeven waarbij het bepalen van acute toxiciteit op vissen onder de uitzondering valt zodat de hier beschreven test wel toegestaan is.

De aanvrager beschrijft het volgen van meerdere richtlijnen (internationale wet- en regelgeving). De aanvrager geeft een lijst van mogelijke richtlijnen, maar geeft ook aan mogelijkheden open te willen houden voor het doen van onderzoek om te voldoen aan andere dan genoemde richtlijnen.

In de wet staat:

"Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel  
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"

In deze aanvraag zijn studies beschreven waarvoor in vitro alternatieven beschikbaar zijn, deze worden echter nog niet door alle autoriteiten (wereldwijd) geaccepteerd en omdat de aanvrager een wereldwijde markt bediend kunnen dus nog steeds dierproeven vereist zijn voor de registratie of toelating van stoffen/producten in een ander werelddeel. De DEC heeft dit dilemma ook benoemd, omdat dit in zou kunnen houden dat er proeven verricht worden die volgens de EU wet- en regelgeving verboden zijn. De vraag over of dit wel vergund zou mogen worden is belegd bij een jurist van EZ. De reactie van deze jurist zal mondeling in de vergadering worden ingebracht indien beschikbaar.

Afhankelijk van het antwoord van de jurist zal indien nodig voor deze projectaanvraag een voorwaarde moeten worden toegevoegd dat alleen proeven gedaan mogen worden naar de richtlijnen die door de Europese wetgeving zijn erkend.

Wanneer deze aanvraag vergund wordt, dient nog wel met aanvrager en



---

	Nummer: 1	Auteur: §.1 lid 2e	Onderwerp: Notitie Datum: 26-9-2017 16:32:17
en dus? de DEC is akkoord met deze onderbouwing? moet er nog een voorwaarde worden toegevoegd?			
	Nummer: 2	Auteur: §.1 lid 2e	Onderwerp: Markering Datum: 26-9-2017 16:34:42
niet in de Wod. In ministriële regeling			

---

communicatie-adviseur gesproken over hoe dit kan worden uitgelegd aan het publiek.

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

Het Secretariaat volgt het DEC-advies, maar stelt voor aanvullende voorwaarden te stellen.

Dierproeven voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een in vitro proef die in de wetgeving van de Europese Unie is erkend zijn niet toegestaan.

Het Secretariaat adviseert dit project toe te wijzen.

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 oktober 2017 tot en met 30 september 2022.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

#### **Voorwaarden**

*Op grond van artikel 10a1 lid 2 van de Wet op de dierproeven zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen*

Dit project wordt voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2023 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD. Ook worden mogelijkheden voor non-invasieve pijnbestrijding besproken met de IvD.

Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug welk type/klasse/soort teststof in welk type dierproef is getest en welke wijze van uitvoering, gebruikte diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken. Wanneer u overtuigend en onbetwistbaar kan aantonen dat er geen gegevens over de geteste stof kunnen worden vrijgegeven omdat de opdrachtgever deze als vertrouwelijke informatie heeft geclassificeerd kunt u deze informatie buiten de rapportage houden.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door

middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Dierproeven voor een doel dat kan worden bereikt met behulp van een in vitro proef die in de wetgeving van de Europese Unie is erkend zijn niet toegestaan.

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

## **7 Concept beschikking voor akkoord CCD**