

Inventaris Wob-verzoek W22-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTSxxxx-1	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
13a	conceptadviesnota aan CCD met opmerkingen, d.d. 30 september 2020				x		x		x	
14a	adviesnota aan CCD, d.d. 2 oktober 2020				x		x		x	

NB: de documenten hebben de nummers 13a en 14a gekregen, omdat zij na documenten 13, respectievelijk 14 in het reeds openbaargemaakte dossier komen.



Advies aan CCD

Datum 30 september 2020
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD 5.1 lid2h -1

Instelling: 5.1 lid2h
Onderzoeker: 5.1 lid2e
Project: In 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
Betreft: Wijziging
Categorieën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie Bescherming van het milieu

¹
Voor aanvraag AVD 5.1 lid2h is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD 5.1 lid2h -1. ¹ Het project is getiteld: In 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. ²

Proces	Er zijn geen vragen gesteld aan de aanvrager of de DEC. ³
Inhoud wijziging	Als gevolg van voortschrijdend inzicht, worden van een aantal diersoorten meer dieren aangevraagd.
Reden wijziging	Citaat aanvrager: Samengevat vragen wij u toestemming om de verleende vergunning -over de periode 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022- aan te passen ten aanzien van het aantal proefdieren, uit te breiden met een nieuwe regulatoire test voor onderzoek met de klauwkikker, alsmede het aanbrengen van een tweetal technische aanpassingen. De reden voor dit verzoek is gebaseerd op de ervaring opgedaan in de eerste twee jaren van de projectvergunningsperiode en op de huidige inschatting van de (inter)nationale markt vraag en de ontwikkelingen op het gebied van regelgeving. Onze inschatting van het aantal benodigde proefdieren gemaakt in augustus 2017, blijkt na twee jaar voor een aantal diersoorten (muis, hamster, cavia, hond, kat) adequaat te zijn met een verbruik van minder dan 40% van het aangevraagde totaal. De huidige verwachting is dat voor deze diersoorten de (5-jaars) totalen afdoende zullen zijn. Echter, voor de diersoorten rat (49%), konijn (80%) en vis (45%) ligt het

Overzicht van opmerkingen AdviesNotaCCD_Wijziging_5.1 lid2e.pdf

Pagina: 1

Nummer: 1	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Highlight	Datum: 1-10-2020 16:57:44 +02'00'
Nummer: 2	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Sticky Note dit staat hierboven ook al, dus kan weg (MAUS-dingetje, als je je verveelt :))	Datum: 1-10-2020 16:58:01 +02'00'
Nummer: 3	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Sticky Note NVWA en beleid hebben wat moeite met Corrosietesten/irritatietesten die in deze aanvraag worden beschreven.	Datum: 1-10-2020 17:01:07 +02'00' 5.2 lid1

verbruikspercentage nu reeds hoger dan destijds ingeschat en is de verwachting dat deze trend zich versterkt zal voortzetten. Een aparte vermelding verdient de klauwkikker (in voorgaande documentatie incorrect als klauwpad aangeduid), waarmee in de eerste twee jaren nog geen studies werden uitgevoerd, maar waar gebaseerd op nieuwe vereisten in de regelgeving *, aanpassing in testdesigns en toevoeging van de OECD 241 Test (The Larval Amphibian Growth and Developmental Assay), naar verwachting de vraag vanaf dit jaar ruim zal stijgen boven het oorspronkelijk aangevraagde totaal (zie ook tabel 1).

Voorname ontwikkelingen hangen ons inziens nauw samen met een verhoogde vraag vanuit de (agro)chemische en farmaceutische industrie voor uitvoer van regelgedreven studies op basis van besluiten van de Europese Commissie voor chemische producten (ECHA) en instanties voor toelating van geneesmiddelen (EMA, FDA).

Meenden wij drie jaar geleden nog rekening te moeten houden met een klein aantal zogenoemde 'Extended One Generation Studies'(EOGRTS) met ratten, inmiddels worden er tientallen van deze omvangrijke (OECD 433) studies (tot ca 2370 ratten/studie) door de ECHA van de industrie gevraagd. Vaak met nog noodzakelijke voorstudies. Testcapaciteit in Nederland is met het wegvallen van de organisatie 5.1 lid2h verder afgenomen. Mogelijk dat dit mede een rol heeft gespeeld bij de grote vraag die wij, 5.1 lid2h mogen ervaren, naast het feit dat onze opdrachtgevers aangeven deze specialistische en logistiek uitdagende studies graag aan ons toe te vertrouwen. Dit moge ook blijken uit het feit dat onze planning al tot ruim in 2021 reikt.

De verhoogde vraag naar de EOGRT studies betreft verder ook (OECD 414) teratologiestudies met ratten (max ca. 1520 ratten in hoofdstudie) en konijnen (max ca 960 konijnen in hoofdstudie). Aanleiding voor deze toename kan mede gelegen zijn in het feit, dat de ECHA een aanzienlijk percentage (32% van de stoffen met een tonnage van >1000 ton) van de ingediende dossiers als onvolledig heeft bestempeld (constatering gemaakt tijdens een REACH Compliance Workshop in Duitsland (BfR Communication No 030/2018, 25 September 2018). Hierdoor is extra onderzoek vereist voordat tot evaluatie en (her)registratie kan worden overgegaan.

Als eerder aangegeven, is de aandacht en marktontwikkeling voor studies naar effecten op het milieu met vissen en klauwkikkers sterk groeiende. Eenzelfde beeld zien wij op het gebied van de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en vaccins, waarbij voor de studies met vaccins veelal het konijn als proefdier wordt ingezet.

Er zijn geen eerdere meldingen of wijzigingen.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief	Overige opmerkingen
3.4.4.1 General Toxicology				De dieren van bijlagen 3.4.4.1 t/m 3.4.4.3 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.
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	22.500	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	190.000 / 256.000	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	200	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Cavia's (<i>Cavia porcellus</i>)	1.600	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	22.250 / 62.500	5,0% Ernstig 50,0% Matig 45,0% Licht	
	Honden (<i>Canis familiaris</i>)	2.600	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Katten (<i>Felis catus</i>)	750	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	1.200	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
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				

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2a Onderwerp: Sticky Note Datum: 1-10-2020 17:04:43 +02'00'

aantallen niet echt terugvinden in de bijlagen..... 5.2 lid1

	Klauwkikkers (Xenopus laevis en Xenopus tropicalis)	2.750 / 10.800	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht
	Andere vissen (andere Pisces) / meerdere soorten	22.000 / 30.000	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht

Huisvesting en verzorging anders dan Bijlage III Richtlijn

3.4.4.1 General Toxicology

Male mice, rabbits, surgically-instrumented (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.

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

In case studies are performed for registration of veterinary drugs at CVM (Center for Veterinary Medicine, FDA, US) single housing is required from randomization until last blood collection (anticipated maximum of 4 weeks). Allowing an animal for interaction such as social housing during the study period, might possibly result in one treatment animal consuming another treatment animal's excreta due to coprophagic habit of dog, which might eventually impact the study outcome and main objective of study would be maligned.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

2

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>Citaten: C13: De DEC heeft voor de wijziging een vraag gesteld (vraag 2) over alternatieven voor de pyrogeniciteitstest. Echter, uit het antwoord blijkt dat de aanvrager deze test niet uitvoert.</p> <p>C14: De wijziging betreft o.a. het aanpassen van de aantallen dieren per diersoort. Het aantal gaat van 265.850 naar 388.150 dieren, een stijging van 122.300 dieren. In de begeleidende brief geeft de aanvrager aan dat de reden hiervan is dat de vraag naar bepaalde studies met bepaalde dieren is toegenomen door onvoorziene omstandigheden.</p> <p>De 5.1 lid2h heeft een vraag gesteld over de onderbouwing van de extra aantallen, met name van de konijnen (vraag 1). Het antwoord daarop was grondig en verhelderend.</p> <p>Ethische afweging van de DEC: Citaat (in aanvulling op de oorspronkelijke afweging): Hoewel er onzekerheid is over de precieze oorzaak van de toegenomen vraag naar de betreffende studies, is deze toename blijkbaar een feit. De 5.1 lid2h heeft gezien de aanzienlijke toename opnieuw een afweging gemaakt en concludeert dat ook met het toegenomen aantal dieren, hoewel dit aanzienlijk is, het belang van het doen van de dierproeven gerechtvaardigd is.</p> <p>De DEC heeft extern advies ingewonnen bij - de aanvrager is om aanvullingen gevraagd</p> <p>Het DEC advies is Positief</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
------------------	---

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p>
-----------------------------	---

4 Inhoudelijke beoordeling

Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, is er sprake van herhaling?	Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie.
<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 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>	
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.	
<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>	

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.

Opmerkingen over de dierproeven

Naam proef	Opmerkingen
3.4.4.1 General Toxicology	De dieren van bijlagen 3.4.4.1 t/m 3.4.4.3 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

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief en de humane eindpunten om tot een oordeel te kunnen komen. Het DEC-advies kan als grondslag dienen voor het besluit.

² In de beschikking en dit advies zijn de aantallen dieren van Bijlagen Dierproeven 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3 onder Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 weergegeven.

Door ontwikkelingen de afgelopen twee jaar zijn voor een aantal diersoorten al grote delen van het vergunde aantal ingezet. De verwachting is dat deze

Pagina: 7

 Nummer: 1	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Sticky Note	Datum: 1-10-2020 16:51:39 +02'00'
5.2 lid1	Staat ook al in de tabel.		
 Nummer: 2	Auteur: 5.1 lid2e	Onderwerp: Highlight	Datum: 1-10-2020 16:51:20 +02'00'

ontwikkelingen ook de komende jaren doorgaan. Met onderliggende wijziging speelt de aanvrager hierop in, door meer dieren aan te vragen.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat **5.2 lid 1**

Beoordeling achteraf

Op dit project is een beoordeling achteraf van toepassing. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2023 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

Terugkoppeling

Gedurende de looptijd van de vergunning moet u jaarlijks aan de CCD terugkoppelen welk type/klasse/soort teststof/geneesmiddel / welke type dierproef / wijze van uitvoering / welke 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.

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



Advies aan CCD

Datum 02 oktober 2020

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD **5.1 lid2h** -1

Instelling: **5.1 lid2h**
Onderzoeker: **5.1 lid2e**
Project: In 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
Betreft: Wijziging
Categorieën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
Bescherming van het milieu

1

Voor aanvraag AVD **5.1 lid2h** is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD **5.1 lid2h** -1. Het project is getiteld: In 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.

Proces	De aanvrager is gevraagd een nieuwe tabel te sturen, waarin staat aangegeven welke dieren in welke Bijlage Dierproeven worden ingezet.
Inhoud wijziging	Als gevolg van voortschrijdend inzicht, worden van een aantal diersoorten meer dieren aangevraagd.
Reden wijziging	<p>Citaat aanvrager: Samengevat vragen wij u toestemming om de verleende vergunning -over de periode 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022- aan te passen ten aanzien van het aantal proefdieren, uit te breiden met een nieuwe regulatoire test voor onderzoek met de klauwkikker, alsmede het aanbrengen van een tweetal technische aanpassingen.</p> <p>De reden voor dit verzoek is gebaseerd op de ervaring opgedaan in de eerste twee jaren van de projectvergunningsperiode en op de huidige inschatting van de (inter)nationale marktvrage en de ontwikkelingen op het gebied van regelgeving.</p> <p>Onze inschatting van het aantal benodigde proefdieren gemaakt in augustus 2017, blijkt na twee jaar voor een aantal diersoorten (muis, hamster, cavia, hond, kat) adequaat te zijn met een verbruik van minder dan 40% van het aangevraagde totaal. De huidige verwachting is dat voor deze diersoorten de (5-jaars) totalen afdoende zullen zijn.</p>

Echter, voor de diersoorten rat (49%), konijn (80%) en vis (45%) ligt het verbruikspercentage nu reeds hoger dan destijds ingeschat en is de verwachting dat deze trend zich versterkt zal voortzetten. Een aparte vermelding verdient de klauwkikker (in voorgaande documentatie incorrect als klauwpad aangeduid), waarmee in de eerste twee jaren nog geen studies werden uitgevoerd, maar waar gebaseerd op nieuwe vereisten in de regelgeving *, aanpassing in testdesigns en toevoeging van de OECD 241 Test (The Larval Amphibian Growth and Developmental Assay), naar verwachting de vraag vanaf dit jaar ruim zal stijgen boven het oorspronkelijk aangevraagde totaal (zie ook tabel 1).

Voornoemde ontwikkelingen hangen ons inziens nauw samen met een verhoogde vraag vanuit de (agro)chemische en farmaceutische industrie voor uitvoer van regelgedreven studies op basis van besluiten van de Europese Commissie voor chemische producten (ECHA) en instanties voor toelating van geneesmiddelen (EMA, FDA).

Meenden wij drie jaar geleden nog rekening te moeten houden met een klein aantal zogenoemde 'Extended One Generation Studies'(EOGRTS) met ratten, inmiddels worden er tientallen van deze omvangrijke (OECD 433) studies (tot ca 2370 ratten/studie) door de ECHA van de industrie gevraagd. Vaak met nog noodzakelijke voorstudies. Testcapaciteit in Nederland is met het wegvallen van de organisatie 5.1 lid2h verder afgenomen. Mogelijk dat dit mede een rol heeft gespeeld bij de grote vraag die wij, 5.1 lid2h, mogen ervaren, naast het feit dat onze opdrachtgevers aangeven deze specialistische en logistiek uitdagende studies graag aan ons toe te vertrouwen. Dit moge ook blijken uit het feit dat onze planning al tot ruim in 2021 reikt.

De verhoogde vraag naar de EOGRT studies betreft verder ook (OECD 414) teratologiestudies met ratten (max ca. 1520 ratten in hoofdstudie) en konijnen (max ca 960 konijnen in hoofdstudie). Aanleiding voor deze toename kan mede gelegen zijn in het feit, dat de ECHA een aanzienlijk percentage (32% van de stoffen met een tonnage van >1000 ton) van de ingediende dossiers als onvolledig heeft bestempeld (constatering gemaakt tijdens een REACH Compliance Workshop in Duitsland (BfR Communication No 030/2018, 25 September 2018). Hierdoor is extra onderzoek vereist voordat tot evaluatie en (her)registratie kan worden overgegaan.

Als eerder aangegeven, is de aandacht en marktontwikkeling voor studies naar effecten op het milieu met vissen en klauwkikkers sterk groeiende. Eenzelfde beeld zien wij op het gebied van de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en vaccins, waarbij voor de studies met vaccins veelal het konijn als proefdier wordt ingezet.

Er zijn geen eerdere meldingen of wijzigingen.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief	Overige opmerkingen
3.4.4.1 General Toxicology				De dieren van bijlagen 3.4.4.1 t/m 3.4.4.3 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.
	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	22.500	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	190.000 / 256.000	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Syrische goudhamsters (<i>Mesocricetus auratus</i>)	200	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Cavia's (<i>Cavia porcellus</i>)	1.600	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	22.250 / 62.500	5,0% Ernstig 50,0% Matig 45,0% Licht	
	Honden (<i>Canis familiaris</i>)	2.600	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Katten (<i>Felis catus</i>)	750	1,0% Ernstig 49,0% Matig 50,0% Licht	
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	1.200	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
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				

	Klauwkikkers (Xenopus laevis en Xenopus tropicalis)	2.750 / 10.800	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	
	Andere vissen (andere Pisces) / meerdere soorten	22.000 / 30.000	5,0% Ernstig 45,0% Matig 50,0% Licht	

Huisvesting en verzorging anders dan Bijlage III Richtlijn

3.4.4.1 General Toxicology

Male mice, rabbits, surgically-instrumented (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.

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

In case studies are performed for registration of veterinary drugs at CVM (Center for Veterinary Medicine, FDA, US) single housing is required from randomization until last blood collection (anticipated maximum of 4 weeks). Allowing an animal for interaction such as social housing during the study period, might possibly result in one treatment animal consuming another treatment animal's excreta due to coprophagic habit of dog, which might eventually impact the study outcome and main objective of study would be maligned.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

2

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>Citaten: C13: De DEC heeft voor de wijziging een vraag gesteld (vraag 2) over alternatieven voor de pyrogeniciteitstest. Echter, uit het antwoord blijkt dat de aanvrager deze test niet uitvoert.</p> <p>C14: De wijziging betreft o.a. het aanpassen van de aantallen dieren per diersoort. Het aantal gaat van 265.850 naar 388.150 dieren, een stijging van 122.300 dieren. In de begeleidende brief geeft de aanvrager aan dat de reden hiervan is dat de vraag naar bepaalde studies met bepaalde dieren is toegenomen door onvoorziene omstandigheden.</p> <p>De 5.1 lid2h heeft een vraag gesteld over de onderbouwing van de extra aantallen, met name van de konijnen (vraag 1). Het antwoord daarop was grondig en verhelderend.</p> <p>Ethische afweging van de DEC: Citaat (in aanvulling op de oorspronkelijke afweging): Hoewel er onzekerheid is over de precieze oorzaak van de toegenomen vraag naar de betreffende studies, is deze toename blijkbaar een feit. De 5.1 lid2h heeft gezien de aanzienlijke toename opnieuw een afweging gemaakt en concludeert dat ook met het toegenomen aantal dieren, hoewel dit aanzienlijk is, het belang van het doen van de dierproeven gerechtvaardigd is.</p> <p>De DEC heeft extern advies ingewonnen bij - de aanvrager is om aanvullingen gevraagd</p> <p>Het DEC advies is Positief</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
------------------	---

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.
-----------------------------	---

4 Inhoudelijke beoordeling

Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, is er sprake van herhaling?	Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie.
<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 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>	
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.	
<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>	

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.

Opmerkingen over de dierproeven

Naam proef	Opmerkingen
3.4.4.1 General Toxicology	De dieren van bijlagen 3.4.4.1 t/m 3.4.4.3 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

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief en de humane eindpunten om tot een oordeel te kunnen komen. Het DEC-advies kan als grondslag dienen voor het besluit.

Door ontwikkelingen de afgelopen twee jaar zijn voor een aantal diersoorten al grote delen van het vergunde aantal ingezet. De verwachting is dat deze ontwikkelingen ook de komende jaren doorgaan. Met onderliggende wijziging speelt de aanvrager hierop in, door meer dieren aan te vragen.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat 5.2 lid1

Beoordeling achteraf

Op dit project is een beoordeling achteraf van toepassing. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2023 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

Terugkoppeling

Gedurende de looptijd van de vergunning moet u jaarlijks aan de CCD terugkoppelen welk type/klasse/soort teststof/geneesmiddel / welke type dierproef / wijze van uitvoering / welke 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.

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