

Inventaris Wob-verzoek W22-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS2015341-1	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
1	Aanvraag projectvergunning, d.d. 12 augustus 2016				x		x		x	
2	Projectvoorstel				x				x	
3	Bijlage dierproeven				x				x	
4	NTS versie 1			x						
5	DEC-advies, d.d. 31 augustus 2016				x		x		x	
6	Adviesnota aan CCD met opmerkingen, d.d. 1 september 2016				x		x		x	
7	Adviesnota aan CCD aangepast, d.d. 1 september 2016				x		x		x	
8	begeleidende e-mail bij nieuwe NTS, d.d. 19 september 2016				x		x		x	
9	NTS versie 2 (zoals gepubliceerd)	x								
10	Beschikking, d.d. 21 september 2016				x		x		x	
11	Terugkoppeling aan DEC, d.d. 26 september 2016				x		x		x	



12 AUG 2016

1

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 5.1 lid2h <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	5.1 lid2h
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	5.1 lid2e
		KvK-nummer	5.1 lid2h
		Straat en huisnummer	5.1 lid2h
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Postbus	5.1 lid2h
		Postcode en plaats	5.1 lid2h
		IBAN	5.1 lid2h
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	5.1 lid2h
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	5.1 lid2e
		Afdeling	
		Telefoonnummer	5.1 lid2h
		E-mailadres	5.1 lid2e
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	5.1 lid2e
		Afdeling	
		Telefoonnummer	5.1 lid2h
		E-mailadres	5.1 lid2e

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.

(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
Functie	
Afdeling	
Telefoonnummer	
E-mailadres	

- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

Ja > Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag

Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

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

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 | AVD **5.1 lid 2h** 2015341

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

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3

- 2.2 Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?

Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier

Nee > Ga verder met vraag 3

- 2.3 Is dit een melding voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?

Nee > Ga verder met vraag 3

Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?

Startdatum | 1 - 1 - 2016

Einddatum | 31 - 12 - 2020

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.

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

Ontwikkeling van geneesmiddelen tegen hersenziekten met behulp van microdialyse.

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

Naam DEC
Postadres
E-mailadres

5.1 lid 2h

4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege
 Wijziging € 468 Lege

4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.

- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.

5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

- Projectvoorstel
 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

- Melding Machtiging

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

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

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

Naam

5.1 lid2e

Functie

Plaats

5.1 lid2h

Datum

9 - 8 - 2016

Handtekening

5.1 lid2e



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 5.1 lid2h
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. 5.1 lid2h
- 1.3 Vul de titel van het project in. Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

De oorspronkelijke aanvraag is gedaan voor een periode van 1 jaar om gedurende dat jaar de mogelijkheid te hebben om eventueel een nieuwe aanvraag op te stellen die beter aansluit bij de werkzaamheden die binnen onze instelling worden uitgevoerd met behulp van microdialyse. Tevens was het voorzien om in de looptijd eventuele aanvullingen van activiteiten uit te voeren die op dat moment die niet vergund waren. Op basis van onze huidige ervaring blijkt de huidige vergunning echter zeer compleet en goed toepasbaar voor het kern onderzoekswerk binnen ons bedrijf: toepassing van de microdialyse methode het centraal zenuw stelsel van vrij bewegende dieren. Om deze reden zouden wij de vergunning willen laten verlengen tot de maximale termijn van 5 jaar. Dit betekent dat het totaal aantal dieren voor de vergunning zal veranderen. Er treedt geen wijziging op in het ongerief van de dieren. Voor de wijziging van het aantal dieren verwijzen wij naar de bijlage beschrijving dierproeven.

Aanvullende activiteiten zijn inmiddels onder AVD **5.1 hd2R** 2016533 "Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers" vergund. Een tweede activiteit: microdialyse en bemonstering van niet CNS organen zal later dit jaar apart worden aangevraagd.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

3.3 Belang

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

3.4 Onderzoeksstrategie

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

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

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

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

5.1 lid2h

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

5.1 lid2h

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

Volgnummer	Type dierproef
1	Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

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

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

B. De dieren

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

Diersoort, herkomst en levensstadia veranderen niet ten opzichte van de oorspronkelijke aanvraag.

De geschatte aantallen waren gebaseerd op het aantal te testen stoffen en het aantal te testen doseringen van deze stoffen. Voor 1 jaar zijn in totaal 920 dieren aangevraagd. Deze schatting lijkt op basis van het aantal tot nu toe gebruikte dieren (totaal 446 tot 1 juli) nog steeds een geldige schatting. Bij verlenging van de vergunning verwachten wij dat er steeds 920 dieren per jaar nodig blijven. Om deze reden vragen wij het totaal aantal dieren te verhogen naar 4600 voor de periode van 1 januari 2016 tot 31 december 2020.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

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

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Ontwikkeling van geneesmiddelen tegen hersenziekten met behulp van microdialyse. **WIJZIGINGEN IN ROOD**
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Microdialyse, Farmacokinetiek, Farmacodynamiek, Translationeel geneesmiddelen onderzoek, Centraal zenuw stelsel

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Doelstelling van het project is het bepalen van de concentratie en de werkzaamheid van potentiële nieuwe geneesmiddelen die worden ontwikkeld om ziektes van het centraal zenuw stelsel te genezen of de symptomen ervan te verminderen. Door in verschillende hersengebieden en perifeer de concentratie van het geneesmiddel te bepalen is het mogelijk om met een minimaal invasieve methode als microdialyse kennis te vergaren van de verdeling van de stof binnen en buiten het centrale zenuwstelsel. Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen tegen deze ziekten is van groot belang omdat ongeveer een kwart van alle mensen een dergelijke ziekte ontwikkelt, en minstens even zoveel mensen te maken krijgen met de verzorging van deze patiënten. Ziekten van het centraal zenuw stelsel

hebben dus een grote impact op de maatschappij. Op dit moment zijn er onvoldoende geneesmiddelen beschikbaar voor een goede behandeling van een groot deel van deze ziekten, ontwikkeling en markt-toelating van nieuwe geneesmiddelen is dus nodig.

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

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

Dit project zal bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen tegen verschillende ziekten van het centrale zenuwstelsel. De toegepaste methode is geschikt om zowel de concentratie van een stof als de concentratie van biologische signaalstoffen (biomarkers) te meten die indicatief zijn voor de ziekteprocessen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek gebruiken wij ratten, muizen en cavia's, omdat deze dieren fysiologisch gezien redelijk dicht bij de mens staan. In totaal zijn voor dit project 4600 dieren nodig voor een periode van 5 jaar. Dit aantal is gebaseerd op het te verwachten aantal te testen verbindingen.

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

De dieren ondergaan een operatie voor het inbrengen van één of meerdere kanules. Deze operatie wordt uitgevoerd onder passende anesthesie en pijnstilling en waar nodig met nazorg voor het dier tijdens het herstel. Na het herstel zijn er geen negatieve gevolgen voor het welzijn van het dier van de aanwezigheid van de kanules. Eventueel zouden bijwerkingen van de te testen geneesmiddelen kunnen optreden, echter in de meeste gevallen zijn de stoffen al eerder uitgebreid in-vitro en in-vivo getest en worden de doseringen op grond van deze gegevens vastgesteld.

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

Op grond van de operatie en het herstel is het ingeschatte ongerief matig. Bij een deel van de experimenten zal gebruik worden gemaakt van diermodellen waarin pathologie van de ziektes van het centraal zenuw stelsel tot expressie komt. Bij deze modellen kan sprake zijn van intrinsiek ongerief, daarom wordt voor elk model apart een inschatting van het ongerief gemaakt op basis van de symptomen. Het ingeschatte intrinsieke ongerief mag niet de klassificatie matig overstijgen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Voor het uitgevoerde onderzoek is het van belang na te gaan of metingen in het juiste hersengebied hebben plaatsgevonden. De hersenen worden daarom na het experiment uit de dieren genomen en gefixeerd. Na fixatie kan de locatie van de kanule nauwkeurig worden bepaald. In voorkomende gevallen worden ook andere organen verwijderd om de concentratie van het geneesmiddel daar te bepalen. Het dier moet om deze reden worden getermineerd.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is een wettelijke eis, omdat geneesmiddelen die in (in-vitro) model systemen goed werken niet gegarandeerd werken in hele organismen. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof onvoldoende in de hersenen aankomt door

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

bescherming van de bloed-hersens barriere. De stof kan ook door omzetting in de lever of door excretie door de nieren te snel uit het lichaam verdwijnen om effectief te zijn.

Het kan ook gebeuren dat een stof indirect bijwerkingen vertoont, die de hoofdwerving negatief beïnvloeden. Om al deze redenen zijn experimenten in proefdieren noodzakelijk en wettelijk vereist.

4.2 Vermindering

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

Het inzetten van microdialyse is op zichzelf een vermindering ten opzichte van klassieke technieken voor het testen van geneesmiddelen. Bij deze klassieke technieken is het nodig op ieder tijdstip van de meting een groep dieren te termineren en de doelorganen uit te nemen. Door toepassen van microdialyse kunnen monsters over de tijd worden afgenomen uit dezelfde groep dieren. Dit bespaart direct aantallen dieren, doordat er niet voor ieder tijdstip, maar per dosering, een groep dieren moet worden ingezet.

Indirect is de techniek ook proefdierbesparend omdat de gegevens uit microdialyse experimenten een beeld geven van de gevolgen van de teststof over de tijd, binnen één en hetzelfde dier. Het dier is dus zijn eigen controle. De variatie over tijd (repeated measures) is veel lager dan wanneer voor ieder tijdstip verschillende dieren worden gebruikt. Dat betekent dat er per dosering 60 tot 90% minder dieren nodig zijn, dan per tijdstip bij de klassieke technieken.

Op dit moment is het mogelijk om in één monster meerdere (tot 15 toe) biomarkers te bepalen, terwijl in het verleden voor elke bio-marker een apart monster moest worden genomen. Vaak blijft er ook nog voldoende monster over om de concentratie van de teststof vast te stellen. Het bio-analytisch lab streeft ernaar om het aantal biomarkers nog verder te vergroten.

4.3 Verfijning

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

De instanties die bepalen of geneesmiddelen mogen worden toegelaten eisen dat deze ook getest zijn in levende knaagdieren en in tenminste één niet-knaagdieresoort. De testen in knaagdieren worden door ons uitgevoerd in ratten, muizen en cavia's, vanwege de aanwezigheid van een vergelijkbare fysiologie en van een bloed-hersens-barriere. Door monsters te nemen uit verschillende compartimenten (hersenen, bloed en ruggenmerg (CSF)), die deels ook bij mensen kunnen worden afgenomen (bloed en CSF) hebben de data een sterke translationele waarde voor het klinische onderzoek dat volgt op deze studies. Daarnaast wordt er wereldwijd, mede door de eerder genoemde eis in het geneesmiddelen onderzoek, veel gebruik gemaakt van knaagdieren en zijn er dus vaak relevante pathologie-modellen beschikbaar waarin het potentiële geneesmiddel kan worden getest.

Verfijning van het onderzoek zelf komt mede door de toepassing van de modernste technieken op het gebied van bio-marker detectie (waaronder ELISA en massaspectrometrie) binnen onze instelling. Een andere vorm van verfijning is dat de dieren zodanig worden gehuisvest dat ze zoveel mogelijk natuurlijk gedrag kunnen blijven vertonen tijdens de experimenten.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

Passende anesthesie en pijnbestrijding tijdens en na de operatie moeten de gevolgen van de chirurgische ingreep minimaliseren. Er is een protocol voor herkenning van ongerief bij de dieren, waarop medewerkers ook zijn getraind. Vaardigheid in het uitvoeren van biotechnische handelingen en chirurgische ingrepen wordt uitgebreid getraind. Experimenten worden

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

uitgevoerd met gecontroleerde, geijkte apparatuur. Door (internationale) samenwerking met leidende academische partners op het gebied van ziektes van het centraal zenuw stelsel, kunnen wij werken naar de meest recente stand van de technologie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Format DEC-advies

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD** 5.1 lid2h **2015341**
2. Titel van het project: **Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen van potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centrale zenuwstelsel met behulp van microdialyse**
3. Titel van de NTS: **Ontwikkeling van geneesmiddelen tegen hersenziekten met behulp van microdialyse**
4. Type aanvraag:
 - wijziging van vergunning met nummer AVD** 5.1 lid2h **2015341**
5. Contactgegevens DEC:
 - naam: 5.1 lid2h
 - telefoonnummer contactpersoon: 5.1 lid2h
[redacted]
[redacted]
(*) *let op, gewijzigde telefoonnummers.*
 - mailadres contactpersoon: 5.1 lid2e [redacted]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - X ontvangen door DEC: **17-08-2016**
 - X aanvraag compleet: **17-08-2016**
 - X in vergadering besproken: **18-08-2016**
 - X anderszins behandeld: **26-8-2016**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **n.v.t.**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen **n.v.t.**
 - aanpassing aanvraag **n.v.t.**
 - X advies aan CCD: **31-08-2016**
7. Eventueel horen van aanvrager: **n.v.t.**
 - Datum:
 - Plaats:
 - Aantal aanwezige DEC-leden:

- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Strekking van de vraag / vragen:
- 8. Strekking van het (de) antwoord(en):
- 9. Correspondentie met de aanvrager. **n.v.t.**
 - Datum
 - Strekking van de vraag / vragen
 - Datum antwoord
 - Strekking van het (de) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag
- 10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet): **Ja**
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een melding / een wijziging op een bestaande vergunning: **Ja**
3. De DEC is competent om hierover te adviseren: **Ja**
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering : **n.v.t.**

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

X uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord

X wettelijk vereist

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en) : **Ja**
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een **substantieel** belang
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project: **Ja**
5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd: **n.v.t.**
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd: **Ja**
7. Er zijn **geen** methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt : **door gebruik van vrij bewegende, geïnstrumenteerde dieren - wat niet alleen herhaalde sampling in hetzelfde dier, maar ook, in voorkomende gevallen, farmacodynamische responsen van het toegediende farmacon toelaat - wordt het aantal dieren sterk verminderd.**
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten: **zie ook bij # 8.**
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd: **Ja**

D. Ethische afweging

Doelstelling, achtergrond en uitvoering van deze vijfjaars-aanvraag zijn geheel identiek aan die van aanvraag AVD^{5.1 lid2h} 2015341 (interne 5.1 lid2h) waarvoor vergunning voor één jaar

gevraagd en verleend was; het gevraagde aantal dieren in de onderhavige aanvraag is het vijfvoudige van het thans lopende éénjaars-project, omdat in het eerste halfjaar ervan het aantal gebruikte dieren correct begroot was.

De ethische afweging van de DEC blijft gelijk:

Ziekten van het centrale zenuwstelsel, die veelal van chronische aard zijn, zijn voor de patiënt een ernstige bedreiging van zijn/haar kwaliteit van leven en vormen voor de gezondheidszorg een grote belasting. De kennis van de pathologie van deze ziekten op cellulair en moleculair niveau, waaronder afwijkingen in receptordichtheden en -functie, afwijkingen in signaaltransducties, zowel tussen als binnen zenuwcellen, etc., is sterk gegroeid en daarmee de mogelijkheid om specifiek(er) farmacotherapeutisch in te grijpen. Zowel bij het ontwikkelen van nieuwe CZS-geneesmiddelen als bij het valideren van hun eigenschappen - om te voldoen aan (internationale) registratie-eisen - is gedegen farmacodynamische en farmacokinetische kennis onontbeerlijk.

Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zijn na de (uitgebreide) in vitro fase - waarin de meest-belovende kandidaten zijn geïdentificeerd - de farmacokinetische (hoe verdeelt het farmacon zich in het lichaam (m.n. in het doelorgaan)) en farmacodynamische (wat zijn de effecten van het farmacon) analyse in proefdieren de eerste vervolgfasen. Het onderhavige project richt zich op het centrale zenuwstelsel en maakt gebruik van de microdialyse techniek. De kwaliteit van de informatie die met deze techniek, die in situ sampling in vrij bewegende proefdieren toestaat, wordt zowel door de industrie als in academia zeer hoog gewaardeerd, en de aanvragende  heeft op dit gebied een onomstreden reputatie verworven.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

X De DEC adviseert de vergunning te verlenen

10 december 2014

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op **consensus**.

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven



Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

Contactpersoon
5.1 lid2e

info@zbo-ccd.nl
5.1 lid2e

Referentie
AVD2015341-1

Datum 01 september 2016

Betreft Advies Secretariaat over wijziging vergunning AVD2015341

Instelling 5.1 lid2h

Onderzoeker 5.1 lid2e

Titel project Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.

Samenvatting

Dit advies betreft een wijzigingsaanvraag. De wijziging betreft de looptijd van de vergunning en daardoor ook het aantal dieren. De oorspronkelijke aanvraag was aangevraagd voor een periode van 1 jaar en dus vergund van 11 januari 2016 tot en met 1 januari 2017.

De aanvrager geeft in de wijzigingsaanvraag aan dat de redden waarom de oorspronkelijke aanvraag voor een periode van slechts 1 jaar is aangevraagd was om gedurende dat jaar de mogelijkheid te hebben om eventueel een nieuwe aanvraag op te stellen die beter aansluit bij de werkzaamheden die binnen de instelling worden uitgevoerd met behulp van microdialyse. Tevens was het voorzien om in de looptijd eventuele aanvullingen van activiteiten uit te voeren die op dat moment die niet vergund waren. Op basis van de huidige opgedane ervaring blijkt de huidige vergunning echter zeer compleet en goed toepasbaar voor het kern onderzoekswerk binnen het bedrijf: toepassing van de microdialyse methode het centraal zenuw stelsel van vrij bewegende dieren. Voor Om deze reden zouden ze graag de vergunning willen verlengen tot de maximale termijn van 5 jaar.

De aanvrager meldt dat: 'aanvullende activiteiten zijn inmiddels onder AVD 5.1 lid2h 016533 "Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers" zijn vergund. Een tweede activiteit: microdialyse en bemonstering van niet CNS organen zal later dit jaar apart worden aangevraagd.'

Het doel van de oorspronkelijke aanvraag was om met behulp van microdialyse de verdeling en de werking van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen. De huidige wijziging heeft geen effect op dit doel en daarom wordt deze aanvraag als een wijziging en niet als een nieuwe aanvraag gezien. Het enige effect van deze aanpassing van de aanvraag betreft het aantal aangevraagde dieren. Omdat de aanvrager 920 dieren voor een jaar heeft aangevraagd wordt het aantal benodigde dieren voor een periode van 5 jaar 4600. De reeds gebruikte ingezette dieren vallen binnen dit aantal.

In de originele aanvraag heeft de aanvrager vermeldt dat in de meeste gevallen **worden** nieuwe geneesmiddelen **worden** getest, of nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. De stoffen worden eerst in vitro onderzocht. De geneesmiddelen die op deze manier getest worden zijn gericht op het genezen of voorkomen van ziektes van het centraal zenuwstelsel, waaronder de ziektes van Huntington, Alzheimer, Parkinson, MS en chronische pijn. Daarnaast wordt de diersoort en het geslacht van de dieren op basis van de opdracht bepaald. De CCD heeft deze motivering geaccepteerd en geen voorwaarde met betrekking tot het gebruik van beide geslachten in de vergunning opgenomen.

De DEC heeft een positief **herziend**-advies **over de wijziging naar aan** de CCD **gestuurd** uitgebracht. Het Secretariaat adviseert dit advies te volgen en de vergunning te verlengen. Hoewel in de originele vergunning geen **voorwaarde** is opgenomen, gezien de korte duur van de oorspronkelijke aanvraag, stelt het Secretariaat voor om naar aanleiding van de wijziging toch de algemene **voorwaarde** te stellen. **Aangezien Met het vergunnen van de wijzigingsaanvraag wordt de de-looptijd van de vergunning 5 jaar wordt en het feit dat zowelde onzekerheden over de te testen geneesmiddelen de geneesmiddelen**, de diersoort en het geslacht van de dieren **niet vooraf bekend zijn groter en krijgt deze aanvraag de kenmerken van een 5.1.1a20 aanvraag, zou eendaarom wordt een** 3-maandenrapportage naar de CCD aangeraden.

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

Punten van beoordeling	
Titel project	Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.
Categorie van project Benoemen:	Translatieel of toegepast onderzoek Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
Wijziging Benoemen: -Waaruit bestaat de wijziging -Valt het gehele verzoek onder de definitie van een wijziging? -Waar richt dit advies zich op (gehele wijziging/onderdeel): -Waarom is deze wijziging noodzakelijk? -Eerdere wijzigingen en meldingen bij deze aanvraag	De wijziging betreft de verlenging van de geldigheid van de vergunning van 1 jaar naar 5 jaar, dus t/m 31 december 2020. De oorspronkelijke aanvraag is gedaan voor een periode van 1 jaar om gedurende dat jaar de mogelijkheid te hebben om eventueel een nieuwe aanvraag op te stellen die beter aansluit bij de werkzaamheden die binnen de instelling worden uitgevoerd met behulp van microdialyse. Omdat de voorlopige resultaten laten zien dat deze vergunning eigenlijk compleet en toepasbaar voor het onderzoek binnen deze instelling vraagt de aanvrager een verlenging van de vergunning tot eind 2020. Deze wijziging heeft alleen effect op het aantal dieren.
Proces Benoemen: -Bijzonderheden proces -Contact met DEC -Contact met aanvrager	Er zijn geen bijzonderheden in het proces geweest.
Diersoorten Benoemen: -Soort/Stam/Geslacht Benadrukken: -Niet-menselijke primaten -Bedreigde diersoorten	muizen, ratten of cavia's (op basis van de opdracht)
Benoemen: Herkomst dieren Aantal dieren Benadrukken: -Dieren in/uit het wild	De dieren worden gekocht van erkende fokker/leverancier. Aantal dieren voor 5 jaar: 4600 (920 dierenx5 jaar) Oorspronkelijk zijn 920 dieren voor 1 jaar aangevraagd.

<p>-Zwerfdieren -Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn</p> <p>Wat is de wijziging in het aantal dieren en herkomst t.o.v. de oorspronkelijke aanvraag?</p>	
---	--

<p>Locatie uitvoering experimenten Benoemen: -Binnen/buiten instelling vergunninghouder? -Eerdere problemen met vergunninghouder?</p>	Binnen de instelling van een vergunninghouder.
<p>Maatschappij Benoemen:</p>	Er wordt niet verwacht dat de oorspronkelijke aanvraag in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Door de voorgestelde wijziging verandert deze inschatting niet.

2 -DEC advies

<p>Punten van beoordeling</p> <p>DEC-advies Benoemen: -Samenvatting belangrijkste punten uit DEC-advies -Door DEC opgevraagde informatie -Ethische afweging -Eindoordeel Benadrukken: -Knelpunten uit het advies en gestelde vragen door DEC -Negatief luidend advies</p>	<p>De DEC heeft haar oorspronkelijke advies aangevuld met haar advies op de huidige wijziging.</p> <p>Ethische afweging (citaat) Doelstelling, achtergrond en uitvoering van deze vijfjaars-aanvraag zijn geheel identiek aan die van aanvraag AVD³ 2015341 (interne 5.1 lid 2h) waarvoor vergunning voor één jaar gevraagd en verleend was; het gevraagde aantal dieren in de onderhavige aanvraag is het vijfvoudige van het thans lopende éénjaars-project, omdat in het eerste halfjaar ervan het aantal gebruikte dieren correct begroot was.</p> <p>De ethische afweging van de DEC blijft gelijk: Ziekten van het centrale zenuwstelsel, die veelal van chronische aard zijn, zijn voor de patiënt een ernstige bedreiging van zijn/haar kwaliteit van leven en vormen voor de gezondheidszorg een grote belasting. De kennis van de pathologie van deze ziekten op cellulair en moleculair niveau, waaronder afwijkingen in receptordichtheden en -functie, afwijkingen in signaaltransducties, zowel tussen als binnen zenuwcellen, etc., is sterk gegroeid en daarmee de mogelijkheid om specifiek(er) farmacotherapeutisch in te grijpen. Zowel bij het ontwikkelen van nieuwe CZS-geneesmiddelen als bij het valideren van hun eigenschappen - om te voldoen aan (internationale) registratie-eisen - is gedegen farmacodynamische en farmacokinetische kennis onontbeerlijk. Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zijn na de (uitgebreide) in vitro fase - waarin de meest-belovende kandidaten zijn geïdentificeerd - de farmacokinetische (hoe verdeelt het farmacon zich in het lichaam (m.n. in het doelorgaan)) en farmacodynamische (wat zijn de effecten van</p>
---	--

	<p>het farmacon) analyse in proefdieren de eerste vervolgfases. Het onderhavige project richt zich op het centrale zenuwstelsel en maakt gebruik van de microdialyse techniek. De kwaliteit van de informatie die met deze techniek, die in situ sampling in vrij bewegende proefdieren toestaat, wordt zowel door de industrie academia zeer hoog gewaardeerd, en de aanvrager heeft op dit gebied een onomstreden reputatie verworven.</p> <p>De DEC adviseert de vergunning te wijzigen conform het verzoek.</p>
--	---

3-Kwaliteit DEC advies

Punten van beoordeling	
Kwaliteit DEC-advies Benoemen: -Volledigheid advies -Onafhankelijkheid -Objectiviteit -Consistentie	<p>Het DEC advies is volledig en gebaseerd op consensus.</p> <p>Geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project, een lid van de DEC adviseert de instelling m.b.t. wettelijke eisen en beste praktijken.</p>

4 -Inhoudelijke beoordeling

Punten van beoordeling	
Belangenverstengeling Benoemen: -Waren er medewerkers van het secretariaat met mogelijke belangen en/of arbeidsrelaties die minder dan 5 jaar geleden geëindigd zijn? -Zo ja, hoe is hier mee omgegaan?	<p>Een van de medewerkers van het Secretariaat heeft een arbeidsrelatie gehad met de aanvrager. Deze arbeidsrelatie is beëindigd. Deze medewerker is niet betrokken geweest bij de totstandkoming van het advies.</p>
Doelstelling Benoemen: -Doelstelling originele aanvraag Benadrukken: -Wat is het wetenschappelijk belang? -Wat is het maatschappelijk belang? -Effect van wijziging op doelstelling en belang	<p>Doelstelling: (citaat) 'Doel van het project is om met behulp van de microdialyse techniek de verdeling en de werking (op biomarkers) van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen.'</p> <p>Belang: (citaat) 'Ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en kennisvergaring over ziekten van het centraal zenuw stelsel is van groot belang gezien de door de wereld gezondheidsorganisatie beschreven knelpunten. Uitkomsten van de concentratie bepalingen die wij in het verleden hebben gedaan in microdialyse monsters hebben een significante bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van geneesmiddelen die momenteel op de markt verkrijgbaar zijn en zullen dat naar verwachting ook in de toekomst doen. Op basis van de verkregen informatie uit de experimenten kan inzicht worden verkregen over effectiviteit, werkingsmechanisme en bijwerkingen van een potentieel nieuw geneesmiddel in door de EMEA en FDA erkende onderzoeksmodellen.'</p> <p>De wijziging heeft geen effect op de doelstelling en/of het belang.</p>

<p>Wetenschappelijke kwaliteit Benoemen (indien bekend): -kwaliteit onderzoeker en onderzoeksgroep -kwaliteit onderzoek -Beschikbaarheid externe funding -Effect van wijziging op kwaliteit onderzoek</p>	<p>In de mening van de DEC heeft de onderzoeksgroep veel ervaring op dit gebied. Het Secretariaat heeft geen reden hieraan te twifelen.</p>
<p>3V's</p>	
<p>Vervanging Benoemen: -Zijn er alternatieven overwogen? -Klopt de redenering waarom hier niet voor gekozen is?</p>	<p>(citaat) 'Op dit bestaat er geen goed geïsoleerd systeem waarmee de hersenen kunnen worden bestudeerd, daardoor is Het testen van een potentieel geneesmiddel moet uiteindelijk vervanging van deze experimenten slechts ten dele mogelijk. altijd gebeuren in een intact organisme, zodat de volledige fysiologie en ook potentiële bijwerkingen kunnen worden vastgesteld. De kinetiek van farmaca wordt in grote mate bepaald door de doorbloeding van de organen, bovendien kan het zijn dat de stof in het lichaam een secundair (off-target) effect heeft, waardoor de in-vitro gemeten reactie niet plaatsvindt of wordt geremd of juist versterkt.'</p>
<p>Vermindering Benoemen: -Hoe wordt er voor gezorgd dat zo min mogelijk dieren gebruikt wordt?</p>	<p>(citaat) 'Toepassing van de microdialyse techniek levert in zichzelf al een enorme vermindering van het benodigde aantal proefdieren, ten opzichte van methoden uit het verleden waar per tijdstip een aantal dieren geofferd moest worden om hersenen te verkrijgen. De analyse van de monsters op biomarkers heeft in de laatste jaren een enorme vlucht genomen. Waar eind jaren 90 slechts 1 stof per monster kon worden bepaald is het thans mogelijk om tot 15 analyten in één monster te meten (onder andere dank zij een door ons ontwikkelde en gepatenteerde analyse methode). Hiermee is het benodigde aantal dieren bij deze methode sterk verminderd. Aangezien bioanalytisch-technische ontwikkelingen in deze richting door blijven gaan, zal naar verwachting in de toekomst steeds meer informatie uit één monster verkregen kunnen worden, waardoor het benodigde aantal dieren nog verder kan afnemen. Bovendien fungeren de dieren door het nemen van basale monsters ook als hun eigen interne controle, wat aantallen verder verminderd. Door een goed experimenteel ontwerp passend bij de vraagstelling van de sponsor kan het aantal dieren per experiment worden beperkt. Naast een goed studie ontwerp moet ook worden gedacht aan blinding van de uitvoerende van het onderzoek voor de test stof, randomisatie, selectie van te bemonsteren doelgebieden, mede afnemen van bloedmonsters, etc.'</p>
<p>Verfijning Benoemen: -Hoe wordt het ongerief van de dieren zoveel mogelijk beperkt en het welzijn bevorderd?</p>	<p>(citaat) 'De uit te voeren operaties worden door zeer ervaren medewerkers routinematig volgens bestaande protocollen uitgevoerd, waardoor de technieken zeer verfijnd kunnen worden uitgevoerd. Deze protocollen worden regelmatig met de medewerkers, de IvD en de verantwoordelijken voor dierenwelzijn doorgesproken en doorgelopen (in praktische zin) om op die manier regelmatig te evalueren of verdere verfijning mogelijk is. Verfijning van de experimenten zit hem ook in het goed uitvoeren van de technieken en een goede observatie na toediening van de test stof tot het moment van terminatie. Test stoffen zijn altijd eerst in-vitro onderzocht voordat ze in-vivo worden getest.'</p>

	'Alle dieren worden na de operatie minimaal één maal per dag (twee maal op weekdays) gemonitord.'
Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, benoemen: Is er sprake van herhaling?	(citaat) 'In de meeste gevallen gaat het om potentieel nieuwe geneesmiddelen, of nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. Sponsors die ons vragen de experimenten uit te voeren doen dit 1) vanwege onze expertise en 2) omdat de mogelijkheden om binnen de eigen instelling deze experimenten uit te voeren, niet aanwezig zijn. Dit betekent dat deze experimenten vaak voor het eerst door ons worden uitgevoerd. Door goede kennis van de literatuur worden duplicaat experimenten zoveel mogelijk voorkomen - hoewel ook van belang is dat in bepaalde gevallen ter validatie van een model of test - methode juist wel replicatie van eerder gepubliceerd werk plaats vindt.'
Hergebruik Benoemen	N.v.t.
Mate van ongerief Benoemen: Indeling mate ongerief originele aanvraag en na wijziging Is deze indeling correct?	Cumulatief matig ongerief. De wijziging heeft geen effect op ongerief classificatie.
Lot van de dieren	
Humane eindpunten Benoemen: Zijn humane eindpunten noodzakelijk? Zijn deze goed gedefinieerd? Percentage dieren? Veranderen de criteria voor humane eindpunten en het percentage dieren door de wijziging?	<p>Ja; Tijdens de operatie: niet meer zelfstandig ademen na een periode van ademhalingsondersteuning, sterke bloedingen. Na de operatie en tijdens het experiment: het loskomen van kanules of catheters; convulsies; het loskomen van hechtingen gepaard gaand met grote verwondingen; algehele slechte conditie van het dier na operatie (op basis van parameters zoals gewicht (meer dan 15% gewichtsverlies), vacht, oogkleur en huidskleur en lichaamstemperatuur).</p> <p>1%. Er is geen verandering in dit aspect.</p>
Doden van dieren Benoemen Worden dieren in het kader van de proef of na afloop van de proef gedood? Is dit noodzakelijk volgens de aanvrager?	De dieren worden gedood na afloop van het experiment. Hersenen van de dieren moeten worden uitgenomen om te verifiëren of de kanule in het juiste hersen gebied is geplaatst (dit gebeurt na fixatie voor macroscopische controle). Afhankelijk van het protocol worden verdere organen uitgenomen voor bepaling van accumulatie niveau van de teststof.
Methode doden Worden dieren gedood volgens de voor de betreffende diersoort vastgestelde richtlijnen? Zo niet, benoem: Is dit goed onderbouwd? Is dit noodzakelijk? Wordt het lijden van de dieren zo veel mogelijk beperkt?	Ja.

5. Samenvatting

Dit advies betreft een wijzigingsaanvraag. De wijziging betreft de looptijd van de vergunning en daardoor ook het aantal dieren. De oorspronkelijke aanvraag was aangevraagd voor een periode van 1 jaar en dus vergund van 11 januari 2016 tot en met 1 januari 2017.

De aanvrager geeft in de wijzigingsaanvraag aan dat de redenen waarom de oorspronkelijke aanvraag voor een periode van slechts 1 jaar is aangevraagd was om gedurende dat jaar de mogelijkheid te hebben om eventueel een nieuwe aanvraag op te stellen die beter aansluit bij de werkzaamheden die binnen de instelling worden uitgevoerd met behulp van microdialyse. Tevens was het voorzien om in de looptijd eventuele aanvullingen van activiteiten uit te voeren die op dat moment die niet vergund waren. Op basis van de huidige ervaring blijkt de huidige vergunning echter zeer compleet en goed toepasbaar voor het kern onderzoekswerk binnen het bedrijf: toepassing van de microdialyse methode het centraal zenuw stelsel van vrij bewegende dieren. Voor deze reden zouden ze graag de vergunning willen verlengen tot de maximale termijn van 5 jaar.

De aanvrager meldt dat 'aanvullende activiteiten zijn inmiddels onder AVD 2016533 "Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers" vergund. Een tweede activiteit: microdialyse en bemonstering van niet CNS organen zal later dit jaar apart worden aangevraagd.'

Het doel van de oorspronkelijke aanvraag was om met behulp van microdialyse de verdeling en de werking van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen. De huidige wijziging heeft geen effect op dit doel en daarom wordt deze aanvraag als een wijziging en niet als een nieuwe aanvraag. Het enige effect van deze aanpassing van de aanvraag betreft het aantal aangevraagde dieren. Omdat de aanvrager 920 dieren voor een jaar heeft aangevraagd wordt het aantal benodigde dieren voor een periode van 5 jaar 4600. De reeds gebruikte dieren vallen binnen dit aantal.

In de originele aanvraag heeft de aanvrager vermeldt dat in de meeste gevallen worden nieuwe geneesmiddelen getest, of nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. De stoffen worden eerst in vitro onderzocht. De geneesmiddelen die op deze manier getest worden zijn gericht op het genezen of voorkomen van ziektes van het centraal zenuwstelsel, waaronder de ziektes van Huntington, Alzheimer, Parkinson, MS en chronische pijn. Daarnaast wordt de diersoort en het geslacht van de dieren op basis van de opdracht bepaald. De CCD heeft deze motivering geaccepteerd en geen voorwaarde met betrekking tot het gebruik van beide geslachten in de vergunning opgenomen.

De DEC heeft een positief herziend advies naar de CCD gestuurd. Het Secretariaat adviseert dit advies te volgen en de vergunning te verlengen. Hoewel in de originele vergunning geen voorwaarde is opgenomen, gezien de korte duur van de oorspronkelijke aanvraag, stelt het Secretariaat voor om naar aanleiding van de wijziging toch de algemene voorwaarde te stellen. Aangezien de looptijd van de vergunning 5 jaar wordt en het feit dat zowel de geneesmiddelen, de diersoort en het geslacht van de dieren niet vooraf bekend zijn, zou een 3-maandenrapportage naar de CCD aangeraden.

6 -Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning en eventuele voorwaarden

Het Secretariaat adviseert de CCD het besluit te herzien en de vergunning te verlengen tot en met 31 december 2020, onder de voorwaarde dat de aanvrager elke 3 maanden een rapportage naar de CCD stuurt met de categorie stoffen die getest waren, en met de gebruikte diersoort en geslacht.

7 -Concept beschikking voor akkoord CCD

Met opmerkingen Zie opmerkingen boven. Ik zou hier de samenvatting 1x laten staan, alleen bovenaan. D t document is niet zo groot

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven



Centrale Commissie Dierproeven

7

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

Contactpersoon

5.1 lid2e

info@zbo-ccd.nl

5.1 lid2e

Referentie

AVD2015341-1

Datum 01 september 2016

Betreft Advies Secretariaat over wijziging vergunning AVD2015341

Instelling 5.1 lid2h

Onderzoeker 5.1 lid2e

Titel project Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.

Samenvatting

Dit advies betreft een wijzigingsaanvraag. De wijziging betreft de looptijd van de vergunning en daardoor ook het aantal dieren. De oorspronkelijke aanvraag was aangevraagd voor een periode van 1 jaar en dus vergund van 11 januari 2016 tot en met 1 januari 2017.

De aanvrager geeft in de wijzigingsaanvraag aan dat de reden waarom de oorspronkelijke aanvraag voor een periode van slechts 1 jaar is aangevraagd was om gedurende dat jaar de mogelijkheid te hebben om eventueel een nieuwe aanvraag op te stellen die beter aansluit bij de werkzaamheden die binnen de instelling worden uitgevoerd met behulp van microdialyse. Tevens was het voorzien om in de looptijd eventuele aanvullingen van activiteiten uit te voeren die op dat moment die niet vergund waren. Op basis van de opgedane ervaring blijkt de huidige vergunning echter zeer compleet en goed toepasbaar voor het kern onderzoekswerk binnen het bedrijf: toepassing van de microdialyse methode het centraal zenuw stelsel van vrij bewegende dieren. Om deze reden zouden ze graag de vergunning willen verlengen tot de maximale termijn van 5 jaar.

De aanvrager meldt: 'aanvullende activiteiten inmiddels onder AVD 5.1 lid2h 2016533 "Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers" zijn vergund. Een tweede activiteit: microdialyse en bemonstering van niet CNS organen zal later dit jaar apart worden aangevraagd.'

Het doel van de oorspronkelijke aanvraag was om met behulp van microdialyse de verdeling en de werking van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen. De huidige wijziging heeft geen effect op dit doel en daarom wordt deze aanvraag als een wijziging en niet als een nieuwe aanvraag gezien. Het enige effect van deze aanpassing van de aanvraag betreft het aantal aangevraagde dieren. Omdat de aanvrager 920 dieren voor een jaar heeft aangevraagd wordt het aantal benodigde dieren voor een periode van 5 jaar 4600. De reeds ingezette dieren vallen binnen dit aantal.

In de originele aanvraag heeft de aanvrager vermeldt dat in de meeste gevallen nieuwe geneesmiddelen worden getest, of nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. De stoffen worden eerst in vitro onderzocht. De geneesmiddelen die op deze manier getest worden zijn

gericht op het genezen of voorkomen van ziektes van het centraal zenuwstelsel, waaronder de ziektes van Huntington, Alzheimer, Parkinson, MS en chronische pijn. Daarnaast wordt de diersoort en het geslacht van de dieren op basis van de opdracht bepaald. De CCD heeft deze motivering geaccepteerd en geen voorwaarde met betrekking tot het gebruik van beide geslachten in de vergunning opgenomen.

De DEC heeft een positief advies over de wijziging aan de CCD uitgebracht. Het Secretariaat adviseert dit advies te volgen en de vergunning te verlengen. Hoewel in de originele vergunning geen 5.1 lid2h voorwaarde is opgenomen, gezien de korte duur van de oorspronkelijke aanvraag, stelt het Secretariaat voor om naar aanleiding van de wijziging toch de algemene 5.1 lid2h voorwaarde te stellen. Met het vergunnen van de wijzigingsaanvraag wordt de looptijd van de vergunning 5 jaar en de onzekerheden over de te testen geneesmiddelen, de diersoort en het geslacht van de dieren groter en krijgt deze aanvraag de kenmerken van een 5.1 lid2h daarom wordt een 3-maandenrapportage naar de CCD aangeraden.

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

Punten van beoordeling	
Titel project	Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.
Categorie van project	Translatieel of toegepast onderzoek Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
Wijziging	De wijziging betreft de verlenging van de geldigheid van de vergunning van 1 jaar naar 5 jaar, dus t/m 31 december 2020. De oorspronkelijke aanvraag is gedaan voor een periode van 1 jaar om gedurende dat jaar de mogelijkheid te hebben om eventueel een nieuwe aanvraag op te stellen die beter aansluit bij de werkzaamheden die binnen de instelling worden uitgevoerd met behulp van microdialyse. Omdat de voorlopige resultaten laten zien dat deze vergunning eigenlijk compleet en toepasbaar voor het onderzoek binnen deze instelling vraagt de aanvrager een verlenging van de vergunning tot eind 2020. Deze wijziging heeft alleen effect op het aantal dieren.
Proces	Er zijn geen bijzonderheden in het proces geweest.
Diersoorten	muizen, ratten of cavia's (op basis van de opdracht)
-	De dieren worden gekocht van erkende fokker/leverancier. Aantal dieren voor 5 jaar: 4600 (920 dierenx5 jaar) Oorspronkelijk zijn 920 dieren voor 1 jaar aangevraagd.

Locatie uitvoering experimenten	Binnen de instelling van een vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt niet verwacht dat de oorspronkelijke aanvraag in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Door de voorgestelde wijziging verandert deze inschatting niet.

2 -DEC advies

Punten van beoordeling	
DEC-advies	<p>De DEC heeft haar oorspronkelijke advies aangevuld met haar advies op de huidige wijziging.</p> <p>Ethische afweging (citaat) Doelstelling, achtergrond en uitvoering van deze vijfjaars-aanvraag zijn geheel identiek aan die van aanvraag AVD ^{5.1 lid2h} 2015341 (interne ^{5.1 lid2h}) waarvoor vergunning voor één jaar gevraagd en verleend was; het gevraagde aantal dieren in de onderhavige aanvraag is het vijfvoudige van het thans lopende éénjaars-project, omdat in het eerste halfjaar ervan het aantal gebruikte dieren correct begroot was.</p> <p>De ethische afweging van de DEC blijft gelijk: Ziekten van het centrale zenuwstelsel, die veelal van chronische aard zijn, zijn voor de patiënt een ernstige bedreiging van zijn/haar kwaliteit van leven en vormen voor de gezondheidszorg een grote belasting. De kennis van de pathologie van deze ziekten op cellulair en moleculair niveau, waaronder afwijkingen in receptordichtheden en -functie, afwijkingen in signaaltransducties, zowel tussen als binnen zenuwcellen, etc., is sterk gegroeid en daarmee de mogelijkheid om specifiek(er) farmacotherapeutisch in te grijpen. Zowel bij het ontwikkelen van nieuwe CZS-geneesmiddelen als bij het valideren van hun eigenschappen - om te voldoen aan (internationale) registratie-eisen - is gedegen farmacodynamische en farmacokinetische kennis onontbeerlijk. Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zijn na de (uitgebreide) in vitro fase - waarin de meest-belovende kandidaten zijn geïdentificeerd - de farmacokinetische (hoe verdeelt het farmacon zich in het lichaam (m.n. in het doelorgaan)) en farmacodynamische (wat zijn de effecten van het farmacon) analyse in proefdieren de eerste vervolgfases. Het onderhavige project richt zich op het centrale zenuwstelsel en maakt gebruik van de microdialyse techniek. De kwaliteit van de informatie die met deze techniek, die in situ sampling in vrij bewegende proefdieren toestaat, wordt zowel door de industrie als in academia zeer hoog gewaardeerd, en de aanvragende ^{5.1 lid2h} heeft op dit gebied een onomstreden reputatie verworven.</p> <p>De DEC adviseert de vergunning te wijzigen conform het verzoek.</p>

3-Kwaliteit DEC advies

Punten van beoordeling	
Kwaliteit DEC-advies	<p>Het DEC advies is volledig en gebaseerd op consensus.</p> <p>Geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project, een lid van de DEC adviseert de instelling m.b.t. wettelijke eisen en beste praktijken.</p>

4 -Inhoudelijke beoordeling

Punten van beoordeling	
-------------------------------	--

Belangenverstrengeling	Een van de medewerkers van het Secretariaat heeft een arbeidsrelatie gehad met de aanvrager. Deze arbeidsrelatie is beëindigd. Deze medewerker is niet betrokken geweest bij de totstandkoming van het advies.
Doelstelling	<p>Doelstelling: (citaat) 'Doel van het project is om met behulp van de microdialyse techniek de verdeling en de werking (op biomarkers) van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen.'</p> <p>Belang: (citaat) 'Ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en kennisvergaring over ziekten van het centraal zenuw stelsel is van groot belang gezien de door de wereld gezondheidsorganisatie beschreven knelpunten. Uitkomsten van de concentratie bepalingen die wij in het verleden hebben gedaan in microdialyse monsters hebben een significante bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van geneesmiddelen die momenteel op de markt verkrijgbaar zijn en zullen dat naar verwachting ook in de toekomst doen. Op basis van de verkregen informatie uit de experimenten kan inzicht worden verkregen over effectiviteit, werkingsmechanisme en bijwerkingen van een potentieel nieuw geneesmiddel in door de EMEA en FDA erkende onderzoeksmodellen.'</p> <p>De wijziging heeft geen effect op de doelstelling en/of het belang.</p>
Wetenschappelijke kwaliteit	In de mening van de DEC heeft de onderzoeksgroep veel ervaring op dit gebied. Het Secretariaat heeft geen reden hieraan te twijfelen.
3V's	
Vervanging	(citaat) 'Op dit bestaat er geen goed geïsoleerd systeem waarmee de hersenen kunnen worden bestudeerd, daardoor is Het testen van een potentieel geneesmiddel moet uiteindelijk vervanging van deze experimenten slechts ten dele mogelijk. altijd gebeuren in een intact organisme, zodat de volledige fysiologie en ook potentiële bijwerkingen kunnen worden vastgesteld. De kinetiek van farmaca wordt in grote mate bepaald door de doorbloeding van de organen, bovendien kan het zijn dat de stof in het lichaam een secundair (off-target) effect heeft, waardoor de in-vitro gemeten reactie niet plaatsvindt of wordt geremd of juist versterkt.'
Vermindering	(citaat) 'Toepassing van de microdialyse techniek levert in zichzelf al een enorme vermindering van het benodigde aantal proefdieren, ten opzichte van methoden uit het verleden waar per tijdstip een aantal dieren geofferd moest worden om hersenen te verkrijgen. De analyse van de monsters op biomarkers heeft in de laatste jaren een enorme vlucht genomen. Waar eind jaren 90 slechts 1 stof per monster kon worden bepaald is het thans mogelijk om tot 15 analyten in één monster te meten (onder andere dank zij een door ons ontwikkelde en gepatenteerde analyse methode). Hiermee is

	<p>het benodigde aantal dieren bij deze methode sterk verminderd. Aangezien bioanalytisch-technische ontwikkelingen in deze richting door blijven gaan, zal naar verwachting in de toekomst steeds meer informatie uit één monster verkregen kunnen worden, waardoor het benodigde aantal dieren nog verder kan afnemen. Bovendien fungeren de dieren door het nemen van basale monsters ook als hun eigen interne controle, wat aantallen verder verminderd. Door een goed experimenteel ontwerp passend bij de vraagstelling van de sponsor kan het aantal dieren per experiment worden beperkt. Naast een goed studie ontwerp moet ook worden gedacht aan blinding van de uitvoerende van het onderzoek voor de test stof, randomisatie, selectie van te bemonsteren doelgebieden, mede afnemen van bloedmonsters, etc.'</p>
Verfijning	<p>(citaat) 'De uit te voeren operaties worden door zeer ervaren medewerkers routinematig volgens bestaande protocollen uitgevoerd, waardoor de technieken zeer verfijnd kunnen worden uitgevoerd. Deze protocollen worden regelmatig met de medewerkers, de IvD en de verantwoordelijken voor dierenwelzijn doorgesproken en doorgelopen (in praktische zin) om op die manier regelmatig te evalueren of verdere verfijning mogelijk is.</p> <p>Verfijning van de experimenten zit hem ook in het goed uitvoeren van de technieken en een goede observatie na toediening van de test stof tot het moment van terminatie. Test stoffen zijn altijd eerst in-vitro onderzocht voordat ze in-vivo worden getest.'</p> <p>'Alle dieren worden na de operatie minimaal één maal per dag (twee maal op weekdays) gemonitord.'</p>
Wettelijk vereist onderzoek	<p>(citaat) 'In de meeste gevallen gaat het om potentieel nieuwe geneesmiddelen, of nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. Sponsors die ons vragen de experimenten uit te voeren doen dit 1) vanwege onze expertise en 2) omdat de mogelijkheden om binnen de eigen instelling deze experimenten uit te voeren, niet aanwezig zijn. Dit betekent dat deze experimenten vaak voor het eerst door ons worden uitgevoerd. Door goede kennis van de literatuur worden duplicaat experimenten zoveel mogelijk voorkomen - hoewel ook van belang is dat in bepaalde gevallen ter validatie van een model of test - methode juist wel replicatie van eerder gepubliceerd werk plaats vindt.'</p>
Hergebruik	N.v.t.
Mate van ongerief	Cumulatief matig ongerief. De wijziging heeft geen effect op ongerief classificatie.
Lot van de dieren	
Humane eindpunten	<p>Ja; Tijdens de operatie: niet meer zelfstandig ademen na een periode van ademhalingsondersteuning, sterke bloedingen. Na de operatie en tijdens het experiment: het loskomen van kanules of catheters; convulsies; het loskomen van hechtingen gepaard gaand met grote verwondingen; algehele slechte conditie van het dier na operatie (op basis van parameters zoals gewicht (meer dan 15% gewichtsverlies), vacht, oogkleur en huidskleur en lichaamstemperatuur).</p> <p>1%. Er is geen verandering in dit aspect.</p>

Doden van dieren Benoemen	De dieren worden gedood na afloop van het experiment. Hersenen van de dieren moeten worden uitgenomen om te verifiëren of de kanule in het juiste hersen gebied is geplaatst (dit gebeurt na fixatie voor macroscopische controle). Afhankelijk van het protocol worden verdere organen uitgenomen voor bepaling van accumulatie niveau van de teststof.
Methode doden	Ja.

5. Samenvatting

Dit advies betreft een wijzigingsaanvraag. De wijziging betreft de looptijd van de vergunning en daardoor ook het aantal dieren. De oorspronkelijke aanvraag was aangevraagd voor een periode van 1 jaar en dus vergund van 11 januari 2016 tot en met 1 januari 2017.

De aanvrager geeft in de wijzigingsaanvraag aan dat de reden waarom de oorspronkelijke aanvraag voor een periode van slechts 1 jaar is aangevraagd was om gedurende dat jaar de mogelijkheid te hebben om eventueel een nieuwe aanvraag op te stellen die beter aansluit bij de werkzaamheden die binnen de instelling worden uitgevoerd met behulp van microdialyse. Tevens was het voorzien om in de looptijd eventuele aanvullingen van activiteiten uit te voeren die op dat moment die niet vergund waren. Op basis van de opgedane ervaring blijkt de huidige vergunning echter zeer compleet en goed toepasbaar voor het kern onderzoekswerk binnen het bedrijf: toepassing van de microdialyse methode het centraal zenuw stelsel van vrij bewegende dieren. Om deze reden zouden ze graag de vergunning willen verlengen tot de maximale termijn van 5 jaar.

De aanvrager meldt: 'aanvullende activiteiten inmiddels onder AVD **5.1 lid 2n** 2016533 "Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers" zijn vergund. Een tweede activiteit: microdialyse en bemonstering van niet CNS organen zal later dit jaar apart worden aangevraagd.'

Het doel van de oorspronkelijke aanvraag was om met behulp van microdialyse de verdeling en de werking van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen. De huidige wijziging heeft geen effect op dit doel en daarom wordt deze aanvraag als een wijziging en niet als een nieuwe aanvraag gezien. Het enige effect van deze aanpassing van de aanvraag betreft het aantal aangevraagde dieren. Omdat de aanvrager 920 dieren voor een jaar heeft aangevraagd wordt het aantal benodigde dieren voor een periode van 5 jaar 4600. De reeds ingezette dieren vallen binnen dit aantal.

In de originele aanvraag heeft de aanvrager vermeldt dat in de meeste gevallen nieuwe geneesmiddelen worden getest, of nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. De stoffen worden eerst in vitro onderzocht. De geneesmiddelen die op deze manier getest worden zijn gericht op het genezen of voorkomen van ziektes van het centraal zenuwstelsel, waaronder de ziektes van Huntington, Alzheimer, Parkinson, MS en chronische pijn. Daarnaast wordt de diersoort en het geslacht van de dieren op basis van de opdracht bepaald. De CCD heeft deze motivering geaccepteerd en geen voorwaarde met betrekking tot het gebruik van beide geslachten in de vergunning opgenomen.

De DEC heeft een positief advies over de wijziging aan de CCD uitgebracht. Het Secretariaat adviseert dit advies te volgen en de vergunning te verlengen. Hoewel in de originele vergunning geen **5.1 lid 2n** voorwaarde is opgenomen, gezien de korte duur van de oorspronkelijke aanvraag, stelt het Secretariaat voor om naar aanleiding van de wijziging toch de algemene **5.1 lid 2n** voorwaarde te stellen. Met het vergunnen van de wijzigingsaanvraag wordt de looptijd van de vergunning 5 jaar en de onzekerheden over de te testen geneesmiddelen, de diersoort en het geslacht van de dieren groter en krijgt deze aanvraag de kenmerken van een **5.1 lid 2n** daarom wordt een 3-maandenrapportage naar de CCD aangeraden.

6 -Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning en eventuele voorwaarden

Het Secretariaat adviseert de CCD het besluit te herzien en de vergunning te verlengen tot en met 31 december 2020, onder de voorwaarde dat de aanvrager elke 3 maanden een rapportage naar de CCD stuurt met de categorie stoffen die getest waren, en met de gebruikte diersoort en geslacht.

7 -Concept beschikking voor akkoord CCD

5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: maandag 19 september 2016 21:11
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: NTS AVD 5.1 lid2e 2015341
Bijlagen: format-nts-wijziging-AVD 5.1 lid2e 2015341_post CCD.pdf

Geachte 5.1 lid2e

Hierbij stuur ik u de meest recente versie van de NTS behorende bij onze wijzigingsaanvraag voor AVD 5.1 lid2e 2015341.

Vriendelijke groeten,
5.1 lid2e

5.1 lid2h



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van geneesmiddelen tegen hersenziekten met behulp van microdialyse.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Microdialyse, Farmacokinetiek, Farmacodynamiek, Translationeel geneesmiddelen onderzoek, Centraal zenuw stelsel

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Doelstelling van het project is het bepalen van de concentratie en de werkzaamheid van potentiële nieuwe geneesmiddelen die worden ontwikkeld om ziektes van het centraal zenuw stelsel te genezen of de symptomen ervan te verminderen. Door in verschillende hersengebieden en perifeer de concentratie van het geneesmiddel te bepalen is het mogelijk om met een minimaal invasieve methode als microdialyse kennis te vergaren van de verdeling van de stof binnen en buiten het centrale zenuwstelsel. Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen tegen deze ziekten is van groot belang omdat ongeveer een kwart van alle mensen een dergelijke ziekte ontwikkelt, en minstens even zoveel mensen te maken krijgen met de verzorging van deze patiënten. Ziekten van het centraal zenuw stelsel
---	---

hebben dus een grote impact op de maatschappij. Op dit moment zijn er onvoldoende geneesmiddelen beschikbaar voor een goede behandeling van een groot deel van deze ziekten, ontwikkeling en markt-toelating van nieuwe geneesmiddelen is dus nodig.

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

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

Dit project zal bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen tegen verschillende ziekten van het centrale zenuwstelsel. De toegepaste methode is geschikt om zowel de concentratie van een stof als de concentratie van biologische signaalstoffen (biomarkers) te meten die indicatief zijn voor de ziekteprocessen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek gebruiken wij ratten, muizen en cavia's, omdat deze dieren fysiologisch gezien redelijk dicht bij de mens staan. In totaal zijn voor dit project 4600 dieren nodig voor een periode van 5 jaar. Dit aantal is gebaseerd op het te verwachten aantal te testen verbindingen.

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

De dieren ondergaan een operatie voor het inbrengen van één of meerdere kanules. Deze operatie wordt uitgevoerd onder passende anesthesie en pijnstilling en waar nodig met nazorg voor het dier tijdens het herstel. Na het herstel zijn er geen negatieve gevolgen voor het welzijn van het dier van de aanwezigheid van de kanules. Er zouden bijwerkingen van de te testen geneesmiddelen kunnen optreden, de kans hierop is minimaal omdat de stoffen al eerder uitgebreid in-vitro en in-vivo getest zijn en de doseringen worden op grond van de resultaten vastgesteld.

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

Op grond van de operatie en het herstel is het ingeschatte ongerief matig. Bij een deel van de experimenten zal gebruik worden gemaakt van diermodellen waarin pathologie van de ziektes van het centraal zenuw stelsel tot expressie komt. Bij deze modellen kan sprake zijn van intrinsiek ongerief, daarom wordt voor elk model apart een inschatting van het ongerief gemaakt op basis van de symptomen. Het ingeschatte intrinsieke ongerief mag niet de klassificatie matig overstijgen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Voor het uitgevoerde onderzoek is het van belang na te gaan of metingen in het juiste hersengebied hebben plaatsgevonden. De hersenen worden daarom na het experiment uit de dieren genomen en gefixeerd. Na fixatie kan de locatie van de kanule nauwkeurig worden bepaald. In voorkomende gevallen worden ook andere organen verwijderd om de concentratie van het geneesmiddel daar te bepalen. Het dier moet om deze reden worden getermineerd.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is een wettelijke eis, omdat geneesmiddelen die in (in-vitro) model systemen goed werken niet gegarandeerd werken in hele organismen. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof onvoldoende in de hersenen aankomt door

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

bescherming van de bloed-hersen barriere. De stof kan ook door omzetting in de lever of door excretie door de nieren te snel uit het lichaam verdwijnen om effectief te zijn.

Het kan ook gebeuren dat een stof indirect bijwerkingen vertoont, die de hoofdwerking negatief beïnvloeden. Om al deze redenen zijn experimenten in proefdieren noodzakelijk en wettelijk vereist.

4.2 Vermindering

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

Het inzetten van microdialyse is op zichzelf een vermindering ten opzichte van klassieke technieken voor het testen van geneesmiddelen. Bij deze klassieke technieken is het nodig op ieder tijdstip van de meting een groep dieren te termineren en de doelorganen uit te nemen. Door toepassen van microdialyse kunnen monsters over de tijd worden afgenomen uit dezelfde groep dieren. Dit bespaart direct aantallen dieren, doordat er niet voor ieder tijdstip, maar per dosering, een groep dieren moet worden ingezet.

Indirect is de techniek ook proefdierbesparend omdat de gegevens uit microdialyse experimenten een beeld geven van de gevolgen van de teststof over de tijd, binnen één en hetzelfde dier. Het dier is dus zijn eigen controle. De variatie over tijd (repeated measures) is veel lager dan wanneer voor ieder tijdstip verschillende dieren worden gebruikt. Dat betekent dat er per dosering 60 tot 90% minder dieren nodig zijn, dan per tijdstip bij de klassieke technieken.

Op dit moment is het mogelijk om in één monster meerdere (tot 15 toe) biomarkers te bepalen, terwijl in het verleden voor elke bio-marker een apart monster moest worden genomen. Vaak blijft er ook nog voldoende monster over om de concentratie van de teststof vast te stellen. Het bio-analytisch lab streeft ernaar om het aantal biomarkers nog verder te vergroten.

4.3 Verfijning

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

De instanties die bepalen of geneesmiddelen mogen worden toegelaten eisen dat deze ook getest zijn in levende knaagdieren en in tenminste één niet-knaagdiersoort. De testen in knaagdieren worden door ons uitgevoerd in ratten, muizen en cavia's, vanwege de aanwezigheid van een vergelijkbare fysiologie en van een bloed-hersen-barriere. Door monsters te nemen uit verschillende compartimenten (hersenen, bloed en ruggenmerg (CSF)), die deels ook bij mensen kunnen worden afgenomen (bloed en CSF) hebben de data een sterke translationele waarde voor het klinische onderzoek dat volgt op deze studies. Daarnaast wordt er wereldwijd, mede door de eerder genoemde eis in het geneesmiddelen onderzoek, veel gebruik gemaakt van knaagdieren en zijn er dus vaak relevante pathologie-modellen beschikbaar waarin het potentiële geneesmiddel kan worden getest.

Verfijning van het onderzoek zelf komt mede door de toepassing van de modernste technieken op het gebied van bio-marker detectie (waaronder ELISA en massaspectrometrie) binnen onze instelling. Een andere vorm van verfijning is dat de dieren zodanig worden gehuisvest dat ze zoveel mogelijk natuurlijk gedrag kunnen blijven vertonen tijdens de experimenten.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de

Passende anesthesie en pijnbestrijding tijdens en na de operatie moeten de gevolgen van de chirurgische ingreep minimaliseren. Er is een protocol voor herkenning van ongerief bij de dieren, waarop medewerkers ook zijn getraind. Vaardigheid in het uitvoeren van biotechnische handelingen en chirurgische ingrepen wordt uitgebreid getraind. Experimenten worden

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

uitgevoerd met gecontroleerde, geijkte apparatuur. Door (internationale) samenwerking met leidende academische partners op het gebied van ziektes van het centraal zenuw stelsel, kunnen wij werken naar de meest recente stand van de technologie.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Datum	Aanpak
2023	[Faint text describing the approach]

Datum
21 september 2016
Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 1502/015341-1

Hierbij gelden de algemene voorwaarden zoals hieronder genoemd. Omdat uit uw aanvraag niet blijkt precies welke type stoffen u zult gaan onderzoeken is een voorwaarde opgenomen dat u de CCD moet terugkoppelen naar welke type stoffen voor welke ziektebeeld onderzoek plaats heeft gevonden en welke soort dieren is gebruikt. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel.

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

1) Iedere 3 maanden, ingaande vanaf de startdatum van de aangepaste vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug naar welke type stoffen en ziektebeelden er onderzoek heeft plaatsgevonden en welke soort dieren zijn gebruikt.

2) 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.

Deze wijzigingsvergunning dient bewaard te worden bij de eerdere afgegeven vergunning.

Procedure

Bij uw wijzigingsaanvraag heeft u een advies van de 5.1 lid2h (hierna: de DEC) gevoegd d.d. 31 augustus 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is het advies van de 5.1 lid2h ter toetsing voorgelegd aan de Centrale Commissie Dierproeven (hierna: de CCD) overeenkomstig artikel 10a5, lid 3 juncto artikel 10a, lid 3 van de wet. Het advies van de DEC en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij over, inclusief de daar aan ten grondslag liggende motivering. Er worden aanvullende algemene voorwaarden gesteld.

Bezwaar

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

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

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

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

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

Datum
21 september 2016
Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 19527015341-1

Meer informatie

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

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2h

Ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

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

Bijlagen

- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving

INTERNET-GEÏNTEGREERDE TOEGANG TOT DE WERK

15-11-2001 10:00:00

De afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen geweest op het gebied van de werkvloer. Een van de belangrijkste ontwikkelingen is de toename van de gebruikte technologieën. Dit heeft geleid tot een groeiende behoefte aan internet-geïntegreerde toegang tot de werkvloer. Dit betekent dat medewerkers nu kunnen werken vanuit waar ook, zolang ze maar een internetverbinding hebben. Dit is een grote vooruitgang, omdat het de flexibiliteit van de werkvloer vergroot en de productiviteit kan verhogen. Het is belangrijk om te zorgen dat de technologieën die worden gebruikt, veilig en betrouwbaar zijn, en dat de medewerkers de juiste training krijgen om deze te gebruiken.

De toename van de gebruikte technologieën heeft ook geleid tot een groeiende behoefte aan internet-geïntegreerde toegang tot de werkvloer. Dit betekent dat medewerkers nu kunnen werken vanuit waar ook, zolang ze maar een internetverbinding hebben. Dit is een grote vooruitgang, omdat het de flexibiliteit van de werkvloer vergroot en de productiviteit kan verhogen. Het is belangrijk om te zorgen dat de technologieën die worden gebruikt, veilig en betrouwbaar zijn, en dat de medewerkers de juiste training krijgen om deze te gebruiken.

De toename van de gebruikte technologieën heeft ook geleid tot een groeiende behoefte aan internet-geïntegreerde toegang tot de werkvloer. Dit betekent dat medewerkers nu kunnen werken vanuit waar ook, zolang ze maar een internetverbinding hebben. Dit is een grote vooruitgang, omdat het de flexibiliteit van de werkvloer vergroot en de productiviteit kan verhogen. Het is belangrijk om te zorgen dat de technologieën die worden gebruikt, veilig en betrouwbaar zijn, en dat de medewerkers de juiste training krijgen om deze te gebruiken.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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

Format DEC-advies

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD **5.1 lid2h** 2015341
2. Titel van het project: **Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen van potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centrale zenuwstelsel met behulp van microdialyse**
3. Titel van de NTS: **Ontwikkeling van geneesmiddelen tegen hersenziekten met behulp van microdialyse**
4. Type aanvraag:
 - wijziging van vergunning met nummer AVD **5.1 lid2h** 015341
5. Contactgegevens DEC:
 - naam: **5.1 lid2h**
 - telefoonnummer contactpersoon: **5.1 lid2h**
 - mailadres contactpersoon: **5.1 lid2e**
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **17-08-2016**
 - aanvraag compleet: **17-08-2016**
 - in vergadering besproken: **18-08-2016**
 - anderszins behandeld: **26-8-2016**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **n.v.t.**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen **n.v.t.**
 - aanpassing aanvraag **n.v.t.**
 - advies aan CCD: **31-08-2016**
7. Eventueel horen van aanvrager: **n.v.t.**
 - Datum:
 - Plaats:
 - Aantal aanwezige DEC-leden:

10 december 2014

- Aanwezige (namens) aanvrager:
 - Strekking van de vraag / vragen:
8. Strekking van het (de) antwoord(en):
9. Correspondentie met de aanvrager. **n.v.t.**
- Datum
 - Strekking van de vraag / vragen
 - Datum antwoord
 - Strekking van het (de) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag
10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**
- Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet): **Ja**
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een melding / een wijziging op een bestaande vergunning: **Ja**
3. De DEC is competent om hierover te adviseren: **Ja**
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering : **n.v.t.**

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

X uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
X wettelijk vereist

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en) : **Ja**
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een **substantieel** belang
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project: **Ja**
5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd: **n.v.t.**
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geïmpliceerd: **Ja**
7. Er zijn **geen** methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt : **door gebruik van vrij bewegende, geïnstrumenteerde dieren - wat niet alleen herhaalde sampling in hetzelfde dier, maar ook, in voorkomende gevallen, farmacodynamische responsen van het toegediende farmacon toelaat - wordt het aantal dieren sterk verminderd.**
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten: **zie ook bij # 8.**
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd: **Ja**

D. Ethische afweging

Doelstelling, achtergrond en uitvoering van deze vijfjaars-aanvraag zijn geheel identiek aan die van aanvraag AVD 5.1 lid2h 2015341 (Intern 5.1 lid2h) waarvoor vergunning voor één jaar

gevraagd en verleend was; het gevraagde aantal dieren in de onderhavige aanvraag is het vijfvoudige van het thans lopende éénjaars-project, omdat in het eerste halfjaar ervan het aantal gebruikte dieren correct begroot was.

De ethische afweging van de DEC blijft gelijk:

Ziekten van het centrale zenuwstelsel, die veelal van chronische aard zijn, zijn voor de patiënt een ernstige bedreiging van zijn/haar kwaliteit van leven en vormen voor de gezondheidszorg een grote belasting. De kennis van de pathologie van deze ziekten op cellulair en moleculair niveau, waaronder afwijkingen in receptordichtheden en -functie, afwijkingen in signaaltransducties, zowel tussen als binnen zenuwcellen, etc., is sterk gegroeid en daarmee de mogelijkheid om specifiek(er) farmacotherapeutisch in te grijpen. Zowel bij het ontwikkelen van nieuwe CZS-geneesmiddelen als bij het valideren van hun eigenschappen - om te voldoen aan (internationale) registratie-eisen - is gedegen farmacodynamische en farmacokinetische kennis onontbeerlijk.

Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zijn na de (uitgebreide) in vitro fase - waarin de meest-belovende kandidaten zijn geïdentificeerd - de farmacokinetische (hoe verdeelt het farmacon zich in het lichaam (m.n. in het doelorgaan)) en farmacodynamische (wat zijn de effecten van het farmacon) analyse in proefdieren de eerste vervolgfasen. Het onderhavige project richt zich op het centrale zenuwstelsel en maakt gebruik van de microdialyse techniek. De kwaliteit van de informatie die met deze techniek, die in situ sampling in vrij bewegende proefdieren toestaat, wordt zowel door de industrie als in academia zeer hoog gewaardeerd, en de aanvragende 5.1 lid 2b heeft op dit gebied een onomstreden reputatie verworven.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

X De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

10 december 2014

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op **consensus**.

5.1 lid2e

Van: Info-zbo
Verzonden: maandag 26 september 2016 15:43
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: Terugkoppeling over wijzigingsaanvraag AVD 5.1 lid2h 2015341-1

11

Geachte 5.1 lid2h

Op 09-08-2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen van potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centrale zenuwstelsel met behulp van microdialyse' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 2015341-1.

De CCD heeft de aanvrager verzocht om de Niet-technische samenvatting tekstueel aan te passen bij punt 3.4.

We danken u voor uw advies en we koppelen graag het besluit van de CCD terug. De CCD heeft besloten de wijzigingsaanvraag toe te wijzen.

Er worden algemene voorwaarden gesteld.

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

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

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