

Inventaris Wob-verzoek W22-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS201534	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 (natte handtekening), d.d. 11 januari 2016				x		x		x	
2	Aanvraag projectvergunning, d.d. 7 december 2015				x		x		x	
3	Projectvoorstel				x		x		x	
4	Bijlage dierproeven				x				x	
5	NTS	x								
6	DEC-advies				x		x		x	
7	Adviesnota aan CCD, d.d. 23 december 2015				x		x		x	
8	Beslissing, d.d. 11 januari 2016				x		x		x	
9	Begeleidend schrijven bij terugkoppeling over 2018, d.d. 27 mei 2019				x		x		x	
10	Terugkoppeling over 2018				x				x	
11	Begeleidend schrijven bij terugkoppeling over 2019, d.d. 9 april 2020				x		x		x	
12	Terugkoppeling over 2019				x				x	
13	Intrekking voorwaarde terugkoppeling, d.d. 17 augustus 2020				x		x		x	

11 JAN 2016

AVD 5.1 lid2h 2015 341



Centrale Commissie Dierproeven

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? Ja > Vul uw deelnemernummer in 5.1 lid2h
 Nee > U kunt geen aanvraag doen
- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
- Naam instelling of organisatie 5.1 lid2h
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde 5.1 lid2e
KvK-nummer 5.1 lid2h
Straat en huisnummer
Postbus
Postcode en plaats 5.1 lid2h
IBAN
Tenaamstelling van het rekeningnummer
- 1.3 Vul de gegevens van het postadres in. Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.
- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker. Dhr. Mw.
- (Titel) Naam en voorletters 5.1 lid2e
Functie
Afdeling
Telefoonnummer 5.1 lid2h
E-mailadres 5.1 lid2e
- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker. Dhr. Mw.
- (Titel) Naam en voorletters 5.1 lid2e
Functie 5.1 lid2h
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 _____ Dhr. Mw.
 Functie _____
 Afdeling _____
 Telefoonnummer _____
 E-mailadres _____
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
 Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
 Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
 Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
 Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 1 - 2016
 Einddatum 1 - 1 - 2017
- 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 € 741 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
 Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondertekende 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 gehulst 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 7 - 12 - 2015
 Handtekening

5.1 lid2e

Algemene gegevens:

Bedrijfsnaam: Centrale Commissie Dierproeven CCD

Adres: Bezuidenhoutseweg 73 gang D-6

Postcode: 2594 AC

Buurt: Rivierenbuurt-Noord

Wijk: Stationsbuurt

Plaats: Den Haag

Gemeente: Gemeente Den Haag



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	
		Postcode en plaats	5.1 lid2h
		IBAN	
		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
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	E-mailadres	5.1 lid2e
		(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	5.1 lid2h
		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?
- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag |
| <input checked="" type="checkbox"/> Nee |

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3 |
| <input type="checkbox"/> Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 |
| <input type="checkbox"/> 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?
- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier |
| <input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3 |
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3 |
| <input type="checkbox"/> 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 | 1 - 1 - 2017 |
- 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 | 5.1 lid2h |
| Postadres | |
| E-mailadres | |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen. Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

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

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

Naam **5.1 lid2e**

Functie **5.1 lid2e**

Plaats **5.1 lid2h**

Datum 7 - 12 - 2015

Handtekening **5.1 lid2e**



Format

Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Aanleiding voor het onderzoek is het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen die ingezet kunnen worden voor de genezing of symptoombestrijding bij patiënten met een ziekte van het centraal zenuwstelsel. In 2013 heeft de wereldgezondheids organisatie het mental health action plan gelanceerd. Basis van dit plan waren de volgende bevindingen:

- *1 in 4 people are affected by a mental disorder at some point in their lives*
- *By 2030 depression will be the leading cause of disease burden globally*
- *900,000 persons commit suicide each year. Suicide is the second most common cause of death among young people.*
- *3 out of 4 people with severe mental disorders receive no treatment.*
- *People with mental disorders are exposed to a wide range of human rights violations*

Het plan omvat een aantal strategieën om deze situaties te verbeteren, waarvan één onderdeel de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen tegen deze ziekten is.

Toelating van nieuw ontwikkelde geneesmiddelen is gereguleerd door onder andere de FDA en de EMA. Op dit moment komen er jaarlijks 10-15 nieuwe stoffen op de markt die werkzaam zijn tegen ziekten van het centraal zenuw stelsel, waar dat een aantal jaren geleden op het tienvoudige lag. Belangrijkste reden hiervoor (volgens "Medicines in Development for Neurological Disorders 2013" (rapportage van America's biopharmaceutical research companies) zijn strengere en in aantal toegenomen toelatingseisen voor geneesmiddelen. Dit veroorzaakt een toename in tijdsduur en kosten bij ontwikkeling van geneesmiddelen. Eén van deze eisen is dat geneesmiddelen in detail worden getest op werking en veiligheid in proefdieren.

Achtergrond van het onderhavige onderzoek is de microdialyse techniek zoals deze onder andere is ontwikkeld door [5.1 lid2e](#). Deze techniek maakt het mogelijk om met een kanule met een semi-permeabel membraan concentraties te bepalen van endogene en exogene stoffen in de hersenen van vrij bewegende dieren. In de loop der jaren is de techniek in de vakgroep van [5.1 lid2e](#) en bij ons bedrijf verder ontwikkeld. De intracerebrale microdialyse techniek is een krachtige techniek waarmee men simultaan kan aantonen hoeveel stof daadwerkelijk in de hersenen komt en vervolgens welke farmacologische effecten daarna plaats vinden. Hiertoe vergelijkt men meestal een "gouden standaard" (zoals fluoxetine voor depressieve symptomen) met de nieuw ontwikkelde stof.

De microdialyse techniek is in combinatie met het state of the art bioanalytisch lab van [5.1 lid2h](#) een krachtige techniek voor het bestuderen van nieuwe farmaca. Op het gebied van de bio-analyse proberen wij steeds meer grenzen op te zoeken, die bijdragen aan verdere uitvoering van de 3 Vs Enkele voorbeelden van [5.1 lid2h](#) recente publicaties waar deze techniek is toegepast:

[5.1 lid2h](#)

[5.1 lid2h](#)

Effects of lisdexamfetamine alone and in combination with s-citalopram on acetylcholine and histamine efflux in the rat pre-frontal cortex and ventral hippocampus. Hutson PH, Heins MS, Folgering JH. J Neurochem. 2015;134(4):693-703.

Development of a series of aryl pyrimidine kynurenine monooxygenase inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of Huntington's disease. Toledo-Sherman LM, Prime ME, Mrzljak L, Beconi MG, Beresford A, Brookfield FA, Brown CJ, Cardaun I, Courtney SM, Dijkman U, Hamelin-Flegg E, Johnson PD, Kempf V, Lyons K, Matthews K, Mitchell WL, O'Connell C, Pena P, Powell K, Rassoulpour A, Reed L, Reindl W, Selvaratnam S, Friley WW, Weddell DA, Went NE, Wheelan P, Winkler C, Winkler D, Wityak J, Yarnold CJ, Yates D, Munoz-Sanjuan I, Dominguez C. J Med Chem. 2015; 58(3): 1159-83.

[5.1 lid2h](#)

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?

Doel van het project is om met behulp van de microdialyse techniek de verdeling en de werking (op bio-markers) van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen. Het gaat hierbij om geneesmiddelen die zijn gericht op het genezen van of het bestrijden van symptomen van ziektes van het centraal zenuwstelsel (zoals psychiatrische aandoeningen, de ziekten van Huntington, Alzheimer en Parkinson, maar ook multiple sclerose en chronische pijn).

Hypothese van het onderzoek is dat de te testen stoffen in het doelorgaan, in dit geval de hersenen komen en een verandering veroorzaken in de concentratie van een relevante bio-marker.

Deel-vraagstellingen:

- Komt de teststof over de bloed-hersen-barriere (in vergelijking met concentraties in het bloed en cerebrospinale vloeistof (CSF)); wat is de verdeling van de stof over de verschillende compartimenten, komt de stof in een voldoende hoge concentratie aan bij de target (doel-receptor): farmacokinetische parameters van de stof
- Wat is het effect van de test-stof op bio-markers (neurotransmitters en eiwitten zoals beta-amyloid): farmacodynamische parameters van de stof
- Is het effect van het potentiële geneesmiddel te prefereren boven dat van bestaande geneesmiddelen (potentie/bijwerkingen)?
- Zijn er indirecte effecten van het geneesmiddel op de biomarkers (bijvoorbeeld door negatieve feedback of off target binding)?

Combinatie van al deze informatie vergroot de kennis van de werking van potentiële nieuwe geneesmiddelen (en/of een deel van het ziekte proces), waarmee de verdere ontwikkeling van het geneesmiddel kan worden versterkt. De data kunnen ook worden vergeleken met data uit klinische studies waar het wel mogelijk is om plasma en eventueel CSF data te verzamelen, maar niet mogelijk is om stof concentraties in de hersenen te bepalen. Dit verhoogt de translationele waarde van de data.

Haalbaarheid van de experimenten is gebleken uit het feit dat microdialyse al sinds de jaren 80 (door medewerkers in ons bedrijf) worden uitgevoerd door goed getrainde biotechnici en onderzoekers van ons bedrijf.

3.3 Belang

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

Ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en kennisvergaring over ziekten van het centraal zenuw stelsel is van groot belang gezien de door de wereld gezondheids organisatie 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.

5.2 lid 1

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Dieren worden tijdens een operatieve ingreep voorzien van één of meerdere kanules waarmee monsters kunnen worden verzameld voor en na toediening van de test-stof (dieren zijn dus hun eigen interne controle). De microdialyse samples kunnen opgevangen worden tot uren en eventueel dagen na toediening. Van de verzamelde monsters kan de concentratie worden bepaald van een groot aantal verschillende bio-markers en van de test-stof. Bovendien zijn er in het verleden methoden ontwikkeld waardoor het mogelijk is om in parallel aan de dialyse monsters ook CSF en bloedmonsters te kunnen verzamelen (dit levert een belangrijke bijdrage aan de reductie van het aantal dieren op, omdat anders per doelgebied een aparte groep dieren moest worden getest). Dit parallel bemonsteren is ook van belang voor de translationele waarde van de data.

De onderzoeken zijn gericht op het bepalen van biologische beschikbaarheid, effecten op en verdeling van de potentiële nieuwe geneesmiddelen in vrij bewegende proefdieren. De data geven inzicht in de mogelijkheden van stoffen om de fysiologie en eventuele ziekte-processen te beïnvloeden. Door te vergelijken met parameters uit humane studies (concentraties van stoffen in bloed of hersenvloeistof en in zeldzame gevallen van microdialysaat) is het mogelijk om zeer waardevolle translationele informatie uit de experimenten te halen.

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

Microdialyse kan worden toegepast ter bestudering van:

- 1) de vrije extracellulaire concentratie van potentiële geneesmiddelen (in vergelijking met plasma en CSF kan ook worden gekeken naar verdeling van de stof tussen de verschillende compartimenten), en
- 2) het effect van het geneesmiddel op bio-markers (neurotransmitters en eiwitten)

Het dier heeft de mogelijkheid om tijdens het experiment vrij te bewegen en gedrag te vertonen.

Experimenten zijn te verdelen in verschillende groepen op basis van de target van het te testen geneesmiddel (symptoom of ziekte van het centraal zenuw stelsel). Afhankelijk van de vraagstelling is het mogelijk om een kanule met specifieke membraaneigenschappen te gebruiken voor de microdialyse:

- de conventionele kanule geschikt voor collectie van neurotransmitters en small molecules,
- de metaquant kanule, waarmee absolute concentraties van stoffen kunnen worden bepaald,
- de push-pull kanule, deze is door zijn porie-grootte zeer geschikt voor het bemonsteren van grotere (eiwit) bio-markers en large molecules

Voor alle beschreven toepassingen kan het ook nodig zijn een kanule of catheter voor bloedmonsteren/of CSF-afname bij het dier aan te brengen. Een dergelijke kanule of catheter kan worden gebruikt om additionele informatie over de concentratie (kinetiek) of werking van een stof te verkrijgen. Door alle data te vergelijken met data uit klinische studies wordt de translationele waarde van de microdialyse experimenten vergroot, omdat microdialyse te invasief is om in mensen toe te passen voor deze doeleinden. De experimenten worden uitgevoerd in ratten, muizen of cavia's, afhankelijk van de wens van de sponsor.

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

De samenhang tussen de geplande dierproeven is de toepassing van de microdialyse techniek in het centraal zenuw stelsel ten behoeve van onderzoek naar werkzaamheid en verdeling van potentiële nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van ziekten van het centraal zenuw stelsel. Deze verdeling is niet altijd vergelijkbaar met andere organen, omdat de hersenen beschikken over de bloed-hersensbarrière, die bepaalde farmaca actief uit de hersenen filteren. De experimenten zoals die worden uitgevoerd bij 5.1 lid2h passen in het traject van pre-klinische geneesmiddel-ontwikkeling. Voordat de verdeling en effecten van een stof in-vivo worden getest zijn vaak in-vitro experimenten uitgevoerd om te kijken naar receptor binding en eventuele (toxische) bijwerkingen van de teststof. De range van de test-dosering in de experimenten wordt doorgaans bepaald op basis van dergelijke experimenten. Na of parallel met de microdialyse experimenten wordt in een klinische setting gekeken

naar de verdeling van de stof in de mens.

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 zenuw stelsel met behulp van microdialyse.
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

5.1 lid 2h

- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

5.1 lid 2h

- 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.

Behandelingen voor psychiatrische en neurologische aandoeningen zijn 50 jaar geleden begonnen met bijvoorbeeld antidepressiva en anti Parkinson medicatie. Door intensief onderzoek in de afgelopen 50 jaar zijn efficiëntere en veiligere middelen ontwikkeld met minder bijwerkingen. Drie belangrijke beperkingen van deze geneesmiddelen zijn echter blijven bestaan:

- gebrek aan goede response op therapie / onvoldoende werkzaamheid
- vertraagde werking van de middelen
- risico op terugval na stoppen van de behandeling

De huidige ontwikkeling van nieuwe farmaca richt zich onder andere op deze uitdagingen. Er wordt meer en meer onderzoek gedaan naar middelen die werken tegen de ziekte van Huntington, Alzheimer en Parkinson. Daarnaast wordt onderzoek gedaan naar stoffen die bepaalde symptomen (zoals cognitieve deficienties) kunnen verlichten. 5.1 lid 2h ondersteunt de ontwikkeling van nieuwe farmaca voor de kliniek door het aanbieden van een onderzoeksplatform voor nieuwe verbindingen. De technieken kunnen ook worden gebruikt om onderliggende mechanismen van de ziekten op te helderen; deze kennis kan weer worden toegepast bij de verdere ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

De hier aangevraagde experimenten zijn erop gericht om veranderingen in de concentratie van bio-markers te meten, in reactie op toediening van het farmacon. Daarnaast biedt microdialyse ook de mogelijkheid om de concentratie van de toegediende stof in verschillende compartimenten te meten. Door toediening van het farmacon in combinatie met een bekende receptor (ant)agonisten is het mogelijk om niet alleen de werkzaamheid van de stof, maar ook het werkingsmechanisme (al of niet volledig) op te helderen.

Microdialyse is een zeer geschikte methode om met relatief weinig dieren - in vergelijking tot methoden waarbij dieren moeten worden getermineerd om hersenextracten te prepareren - een duidelijke respons te

kunnen meten aan de hand van bio-markers. De primaire uitkomst-parameters van deze studies zijn veranderingen in concentratie van de biomarker en van de test-stof over de tijd, in reactie op de toediening van het farmacon. Het volume van de verzamelde monsters is zeer klein (30 tot 45 μL), daarom moeten concentraties met zeer gevoelige analyse methoden (massaspectrometrie of ELISA) worden bepaald. Voor de massaspectrometrie hebben wij in het verleden een derivatiserings-reagens ontwikkeld dat het mogelijk maakt om tot 15 verschillende bio-markers uit één monster (van 45 μL) te bepalen, en voldoende materiaal over te houden voor de bepaling van de concentratie van het farmacon.

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.

- 1) Voor het uitvoeren van een microdialyse experiment worden één of meerdere kanules chirurgisch in de hersenen aangebracht. Het plaatsen van de kanules vindt altijd onder diepe (inhalatie) anesthesie plaats, in combinatie met een langwerkend systemisch analgeticum en topicale analgesie.
 - a) Boven het doelgebied in de hersenen wordt een zo klein mogelijk incisie gemaakt in de hoofdhuid.
 - b) Topicaal analgeticum wordt aangebracht, inwerktijd ca. 5 minuten
 - c) Periost wordt verwijderd
 - d) Met een trepan boor worden verdiepingen in de schedel geboord waar schroefjes in gezet kunnen worden waaraan (zie 8) de kanule kan worden vastgezet
 - e) Met een trepan boor wordt een gaatje door de dorsale zijde van de schedel geboord, boven het hersengebied
 - f) De meninges wordt voorzichtig met de tip van een naald geopend
 - g) Met behulp van een stereotactisch frame wordt een kanule exact boven het hersengebied gepositioneerd en langzaam in de hersenen naar binnen gebracht met een vloeiende draai beweging van de micromanipulator op het stereotact
 - h) De kanule (of een speciaal hiervoor ontworpen houder) wordt met speciale biocompatibele polymeer vastgezet op de schedel.

Worden de coördinaten voor de plaatsing van de kanule vooraf bepaald op basis van het te bemonsteren hersengebied en met behulp van een relevante stereotactische hersen-atlas:

Paxinos G. and Watson C. The rat brain in stereotaxic coördinates. Academic Press, New York, 6th edition 2008

Franklin K.B.J. and Paxinos G. The mouse brain in stereotaxic coördinates. Academic Press, New York, 3rd compact edition 2008

Wanneer het nodig is om stof-concentratie in de verschillende compartimenten (bloed, hersenen, cerebrospinale vloeistof (CSF) te bepalen t.b.v. translationeel onderzoek) wordt een catheter of kanule aangelegd in de bloedbaan, of de brain aquaduct, of de cisterna magna.

- Voor het nemen van bloedmonsters (of bloeddialysaat monsters) worden de catheters geplaatst in bijvoorbeeld de vena-jugularis of vena-femoralis. Het uiteinde van de catheter wordt op het schedel bevestigd op vergelijkbare wijze als de microdialyse kanules.
 - Voor het nemen van CSF monsters wordt een kanule geplaatst in de brain aquaduct of de cisterna magna, op dezelfde wijze als de plaatsing van de microdialyse kanule.
- 2) Na plaatsing van alle kanules wordt de huidopening met hechtdraad gesloten, waarna de dieren rustig kunnen bijkomen van de anesthesie. Tijdens de recovery worden de dieren geobserveerd op tekenen van ongerief. Wanneer de dieren volledig wakker zijn, en geen tekenen van ongerief vertonen worden zij in een experimentele kooi gehuisvest.
 - 3) Tijdens het bemonsteren stroomt een iso-osmotische vloeistof door de kanule, met een snelheid van 0.1 tot enkele microliters per minuut. De vloeistof monsters worden direct (op een on-line systeem) doorgemeten, of opgevangen monsters en later (op een off-line systeem) doorgemeten. Uitkomst van de meting is de concentratie van biomarkers en/of de concentratie van de teststof. Er zijn voor deze experimenten verschillende ontwerpen mogelijk. Het meest eenvoudige ontwerp verloopt als volgt:
 - Operatie
 - Herstel (overnacht)
 - Stabilisatie
 - Basale monsternamen

- Toediening stof
- Opvangen experimentele monsters
- Termineren, orgaan collectie en macroscopische controle van kanule plaatsing

Voor de ontwikkeling van bepaalde modellen (bijvoorbeeld: voeding met potentiële pro-cognitieve eigenschappen) kan toediening van de test stof een aantal dagen tot weken voor de operatie starten.

De herstelfase kan op verzoek van de Sponsor worden verlengd wanneer er interactie tussen anestheticum (en/of analgeticum) en de teststof verwacht kan worden.

De toediening kan één of meerdere teststoffen omvatten (afhankelijk van de vraagstelling). Bij vragen over werkingsmechanismen zal een gebalanceerd studie-ontwerp worden gehanteerd, bijvoorbeeld

- 1) Vehicle+vehicle
- 2) Test-stof+vehicle
- 3) Test-stof+(ant)agonist van de receptor
- 4) Vehicle+(ant)agonist van de receptor

Mogelijke toedieningsroutes zijn:

- lokaal door de kanule (perfussie van het doelgebied)
- subcutaan
- intraperitoneal
- intracraniaal (eventueel via een geplaatste kanule)
- intracerebroventriculair (via een geplaatste kanule)
- intramusculair
- oraal (per gavage of in het dieet)
- rectaal
- intranasaal
- intraveneus (eventueel via geplaatste catheter)

Experimenten kunnen acuut, sub-chronisch of chronisch worden uitgevoerd, waarbij toedieningen en het verzamelen van microdialyse monsters over respectievelijk 1 dag, 3 tot 5 dagen of langer wordt gedaan. Het plaatsen van een microdialyse-kanule in de geleidingskanule kan maximaal 2 maal per hersengebied plaatsvinden; wanneer dit bilateraal gebeurt, is het mogelijk om in totaal vier maal uit het CZS monsters te verzamelen.

Bij bepaalde experimenten kan naast het opvangen van monsters ook een niet invasieve gedragsmatige analyse leveren over de werking van de stof (bijvoorbeeld locomotor activiteit).

Na de experimenten worden de dieren onder anesthesie getermineerd, zodat de hersenen kunnen worden verwijderd om de plaatsing van de kanule te verifiëren. Tevens kan er weefsel worden uitgenomen voor bepaling van test-stof accumulatie in verschillende organen. In enkele gevallen kan transcaderiale perfusie onderdeel uitmaken van het terminatie protocol, wanneer post-mortem weefsel zonder bloed moet worden uitgenomen.

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

Op basis van een statistische analyse is in het verleden de benodigde groepsgrootte voor de verschillende typen experimenten berekend. Dit loopt uiteen van 4 tot 10 dieren per dosering (afhankelijk van de variatie in de concentratie van de te bepalen bio-marker of teststof.

- Voor farmacokinetische studies met behulp van een ultra langzame flow (in onze gepatenteerde metaquant) zijn minimaal data van 4 dieren nodig
- Voor de klassieke neurotransmitters zijn 5 tot 6 dieren per dosering voldoende
- Voor neurotransmitters waarvan bekend is dat basale concentraties sterk variëren, zoals histamine en acetylcholine, zijn 7 tot 8 dieren nodig
- Voor studies aan metaboliëten van de kynurenine pathway zijn 7 tot 8 dieren nodig
- Voor studies aan eiwitten zijn 8 tot 12 dieren nodig

Voor niet eerder geteste biomarkers zal eerst op basis van een pilot-studie de bioanalytische variatie moeten worden bepaald alvorens een analyse kan worden uitgevoerd.

B. De dieren

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

Voor deze experimenten kan gebruik gemaakt worden van cavia's, ratten of muizen. De keuze van diersoort en geslacht voor de individuele protocollen is mede afhankelijk van de wens van de sponsor. De sponsor onderzoekt een stof vaak op meerdere modellen testen (bijvoorbeeld naast farmacologische studies ook toxicologische studies), waarbij de waarde van de resultaten het sterkste is wanneer diersoort, ras en geslacht in de verschillende experimenten overeen komen. Ook de aanwezigheid van bepaalde receptor subtypes kan van belang zijn in de keuze van de diersoort.

Dieren zullen in alle gevallen van breedters worden betrokken. In de meeste gevallen (meer dan 95 %, op basis van experimenten in het verleden) zal worden gewerkt met jong volwassen mannelijke dieren, op verzoek van de sponsor. Wij zullen de mogelijkheid van gebruik van vrouwelijke dieren meenemen in de discussie met onze sponsors.

In specifieke gevallen is het zinvol om een farmacon te testen in een passend (genetisch) pathologie model voor de ziekte waartegen het potentiële geneesmiddel is gericht. Voorbeelden van mogelijke modellen zijn hieronder gegeven. Bij gebruik van een dergelijk model mag het potentiële intrinsieke ongerief van het model de aan het experiment verbonden ongerief-klassificatie niet overstijgen. Toetsing van het intrinsieke ongerief zal gebeuren door de IvD met ondersteuning van experts die bekend zijn met het model.

Ziekte van Parkinson: 6-hydroxy-dopamine lesie model is een model dat wij veel hebben toegepast. Daarnaast zijn er verschillende algemeen gebruikte genetische modellen zoals de beta-amyloid- en de tau-overexpressie muis.

Ziekte van Alzheimer: hier zijn vooral genetisch gemodificeerde modellen beschikbaar bekende voorbeelden zijn muizen die amyloid precursor proteïne of presenilin mutaties tot expressie brengen.

Ziekte van Huntington: ook hiervoor zijn vooral genetische modellen beschikbaar. Wij hebben veel ervaring met het gebruik van de zogenaamde R6/2 muizen en de Q175 muizen. Beide soorten muizen brengen het huntingtin eiwit tot expressie met glutamine repeats.

Geschatte aantallen: wij verwachten in het komende jaar rond de 60 nieuwe verbindingen te gaan testen (in het recente verleden hebben wij tussen de 50 en 70 stoffen op jaarbasis getest). Voor elke stof zullen één of meer doseringen en een vehicle getest moeten worden. Met een gemiddelde van 7-8 dieren per groep (op basis van onder A genoemde verdeling) verwachten wij dat we tenminste 60 (stoffen) x 2 (minimaal aantal doseringen) x 8 (dieren per doseringsgroep) = 920 dieren nodig hebben voor deze experimenten. Dit is vergelijkbaar met het gemiddelde aantal dieren dat wij per jaar in de afgelopen 5 jaar hebben gebruikt voor dit type experimenten.

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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

Op dit bestaat er geen goed geïsoleerd systeem waarmee de hersenen kunnen worden bestudeerd, daardoor is vervanging van deze experimenten slechts ten dele mogelijk. Het testen van een potentieel geneesmiddel moet uiteindelijk 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.

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.

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.

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.

Alle dieren worden na de operatie minimaal één maal per dag (twee maal op weekdagen) gemonitord. Hierbij wordt gekeken naar:

- wond-genezing
- algemeen herstel na operatie
- gewicht van het dier
- algemene uiterlijke kenmerken duidend op ongerief (pijn, lijden of angst)

Op basis van tot nu toe uitgevoerde experimenten beperkt het ongerief zich tot herstel na de operatie (bijkomen uit de anesthesie) en zijn er geen nadelige gevolgen waargenomen van de aanwezigheid van de kanules.

Na toediening van de teststof worden de dieren geobserveerd voor de duratie van de monsternamen. Indien monsternamen (sub-)chronisch plaats vindt worden de dieren tussen de monsternamen ook gecontroleerd op basis van bovengenoemde kenmerken en eventueel aanvullende kenmerken, samenhangend met het experimentele protocol.

Milieueffecten: n.v.t.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

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

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

De operatie voor het inbrengen van de kanule, die onder algehele anesthesie plaatsvindt, is invasief. Vooral het verwijderen van de periost en de incisie van de (hoofd)huid veroorzaken pijn bij de dieren, de hersenen zelf zijn relatief arm aan pijn-receptoren. Pijnverlichting vindt plaats door toediening van een langwerkend systemisch analgeticum net voor de operatieve ingreep en topicale analgesie op de plaats van incisie en het periost vóór de verwijdering.

Optimale pijnbestrijding na de operatie wordt gecontroleerd op basis van uiterlijk en gedrag van de dieren. Bij langer durende operaties kunnen de dieren waar nodig extra worden behandeld met analgetica.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- 1) Gebaseerd op tot nu toe uitgevoerde proeven zal de te verwachten uitval 15% zijn.
- 2) Bijkomen uit anesthesie is een bekende oorzaak van stress voor de dieren, de uitgevoerde operatie kan ook een rol spelen.
- 3) Tijdens de experimenten zelf worden de dieren individueel gehuisvest om te voorkomen dat zij elkaars kanules of chirurgische wonden beschadigen bij sociale interacties. Individuele huisvesting is een bekende vorm van verminderd dierenwelzijn en moet zo beperkt mogelijk worden ingezet.
- 4) De andere bron van potentiële welzijns aantasting zijn de te testen stoffen, deze kunnen ondanks eerdere testen nog onbekende bijwerkingen vertonen.
- 5) Bij gebruik van diermodellen of oudere dieren is het ook van belang om rekening te houden met model

specifieke aantasting van het welzijn (bijvoorbeeld (maar niet uitsluitend) het ontstaan van gezwellen in oudere dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

- 1) Belangrijkste oorzaken voor uitval zijn:
 - Technische problemen met de kanule voor of tijdens het experiment
 - Onvoorziene complicaties tijdens de operatie
 - Het niet kunnen voltooien van het voorgenomen protocol (periode van toediening + de gehele werkingsduur van de test-stof)
- 2) Oorzaken voor ongerief bij bijkomen uit anesthesie zijn gerelateerd aan de tijdelijk veranderde fysiologie van het lichaam, het lichaam heeft een aantal uren nodig om homeostase te bereiken.
- 3) Het knagen aan kanules heeft te maken met normaal sociaal gedrag van de dieren, dit is moeilijk anders tegen te gaan dan door individuele huisvesting.
- 4) Oorzaak voor het onbekend zijn van mogelijke bijwerkingen is dat de stoffen die getest zullen worden over het algemeen niet uitgebreid zijn toegepast in mens of dier. Daarmee is het vaak niet mogelijk alle potentiële bijwerkingen te kennen. Indien een stof bijwerkingen vertoont in studies wordt deze uiteraard niet toegelaten tot verdere testen.
- 5) (Pathogeen) model specifiek ongerief heeft meestal te maken met symptomen die ook bij patienten worden waargenomen.

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

- 1) Voldoende training van medewerkers en gebruik van robuust materiaal
- 2) Bijkomen in een rustige (verwarmde omgeving). Voedsel en water aanbieden. De dieren worden regelmatig gecontroleerd tot ze fit genoeg lijken om in hun experimentele kooi te worden geplaatst.
- 3) Dieren in (sub-)chronische experimenten worden gehuisvest in een speciaal ontworpen sociale "individual-group-housing-cage". Deze huisvesting behoudt olfactorische, auditieve en visuele interacties aangaan, maar beperkt fysiek contact. Daarnaast wordt altijd kooiverrijking aangeboden aan de dieren.
- 4) Bij de sponsor wordt altijd navraag gedaan naar resultaten van in-vitro en in-vivo studies waarbij de stof in vergelijkbare concentraties is toegediend.
- 5) De noodzaak van inzet van pathologische diermodellen wordt vooraf in detail met de sponsor besproken. Het gedrag van de dieren wordt tijdens en voor experimenten geobserveerd om vroegtijdig te kunnen ingrijpen bij ongerief.

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.

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).

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

Minder dan 1%

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.

De volgende aspecten van deze experimenten zijn meegenomen in de overweging voor de ongerief classificatie:

Onder narcose brengen (licht)

Inbrengen van de kanule(s) en catheters (licht)

Bijkomen uit algehele narcose (matig)

Postoperatieve pijn en ongemak (matig)
Postoperatieve solitaire huisvesting (licht bij acute experimenten)
Aansluiten van de rat aan de microperfusiepomp en het bloedsamplingsysteem (licht)
Toedienen van de experimentele stof (licht)
Toedienen van pentobarbital bij opoffering (licht)

Cumulatief zijn deze experimenten als matig ongerief in te schatten.

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.

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 test-stof.

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.
1.2 Looptijd van het project	1 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 ruim 900 dieren nodig voor een periode van 1 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-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

Format DEC-advies

6

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**; (Interne 5.1 lid2h)
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:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning**
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: **05-11-2015**
 - aanvraag compleet: **05-11-2015**
 - in vergadering besproken: **13-11-2015, 10-12-2015**
 - anderszins behandeld: **15-12-2015**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **19-11-2015 tot 07-12-2015**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen **n.v.t.**
 - aanpassing aanvraag
 - advies aan CCD: **21-12-2015**
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum: **01- 12- 2015**
 - Plaats: 5.1 lid2h
 - Aantal aanwezige DEC-leden: **2 + secretaris + proefdierdeskundige**

- Aanwezige (namens) aanvrager: **twee onderzoekers, waaronder de schrijver van de aanvraag**
- Strekking van de vraag / vragen: **De oorspronkelijke versie betrof een koepelaanvraag met 6 appendices waarin m.b.v. verschillende technieken zowel temporeel als spatiaal in verschillende diersoorten bepalingen werden gedaan binnen en buiten het centrale zenuwstelsel - zowel van toegediende kandidaat-geneesmiddelen als van biomarkers, waaronder neurotransmitters. De breedte van de aanvraag was zodanig dat individuele toetsing problematisch werd. Geadviseerd werd de aanvraag te beperken en - waar nodig - te specificeren.**
- Strekking van het (de) antwoord(en): **De adviezen zijn overgenomen en hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag**

8. 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

9. 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 : **nvt**

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

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.

Als belangrijk go/no go criterium wordt gehanteerd dat indien een stof bijwerkingen vertoont in studies deze uiteraard niet wordt toegelaten tot verdere testen.

De DEC onderschrijft het maatschappelijk belang van het hier voorgestelde onderzoek. De DEC onderkent daarbij dat vervanging bij deze categorie van

onderzoek niet mogelijk is. Wel laten de onderzoekers zien dat zij serieus gewerkt hebben aan de vermindering van het aantal benodigde dieren door het gebruik van proefdier besparende technieken. Daarnaast leiden deze en andere technieken ook tot verdere verfijning. De onderzoekers classificeren de bovengrens van ongerief voor dit onderzoek als matig. Gegeven aard en belang van het project wordt dit door de DEC als ethisch acceptabel beoordeeld. De DEC komt dan ook tot een positief ethisch advies.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

X De DEC adviseert de vergunning te verlenen

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



Datum 23-12-2015
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven
AVD2015341

Advies aan CCD

Instelling: 5.1 lid2h
Onderzoeker: 5.1 lid2e
Project: Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.
Aanvraagnummer: AVD2015341
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categoriën: Translationeel of toegepast onderzoek
Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

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

Proces	Deze aanvraag is zonder DEC advies door het Secretariaat ontvangen. Het Secretariaat heeft aan 5.1 lid2h advies gevraagd.
---------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	muizen, ratten of cavia's (op basis van de opdracht)	920	Dieren die (in de instelling) gefokt zijn
Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.			
Maatschappij	Er wordt niet verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn.			

2 DEC advies

DEC-advies	<p>De DEC heeft de aanvrager gehoord over een eerdere versie van deze aanvraag. De oorspronkelijke versie betrof een koepelaanvraag. De DEC vond het geen toetsbare eenheid. De aanvrager was geadviseerd om de aanvraag te beperken en meer te specificeren. De adviezen zijn overgenomen en hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.</p> <p>Ethische afweging van de DEC: (citaat) '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.</p> <p>De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen start meteen (uitgebreide) in vitro fase. Hierin worden de meest-belovende middelen geïdentificeerd. Vervolgens is er bij proefdieren de farmacokinetische (hoe verdeelt het farmacon zich in het lichaam en dan vooral in het doelorgaan) en farmacodynamische (wat zijn de effecten van het farmacon) analyse in</p>
-------------------	---

	<p>proefdieren. 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 aanvrager heeft op dit gebied een onomstreden reputatie verworven.</p> <p>Als belangrijk go/no go criterium wordt gehanteerd dat indien een stof bijwerkingen vertoont in studies deze uiteraard niet wordt toegelaten tot verdere testen.</p> <p>De DEC onderschrijft het maatschappelijk belang van het hier voorgestelde onderzoek. De DEC onderkent daarbij dat vervanging bij deze categorie van onderzoek niet mogelijk is. Wel laten de onderzoekers zien dat zij serieus gewerkt hebben aan de vermindering van het aantal benodigde dieren door het gebruik van proefdierbesparende technieken. Daarnaast leiden deze en andere technieken ook tot verdere verfijning. De onderzoekers classificeren de bovengrens van ongerief voor dit onderzoek als matig. Gegeven aard en belang van het project wordt dit door de DEC als ethisch acceptabel beoordeeld. De DEC komt dan ook tot een positief ethisch advies.'</p> <p>De DEC heeft extern advies ingewonnen bij - de aanvrager is om aanvullingen gevraagd</p> <p>Het DEC advies is Positief</p> <p>Het Secretariaat is het eens met het DEC-advies.</p>
--	---

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	Het DEC-advies is volledig.
	<p>Er is geen gebruik gemaakt van het verschoningsrecht.</p> <p>De DEC is voldoende onafhankelijk volgens het Secretariaat. Het Secretariaat heeft geen redenen om aan te nemen dat de DEC niet onafhankelijk zou zijn.</p>

4 Inhoudelijke beoordeling

Belangen- verstrengeling	De medewerkers van het Secretariaat die betrokken waren bij de beoordeling van deze vergunningaanvraag hadden geen belangen die zouden kunnen leiden tot oneigenlijke beïnvloeding.
Doelstelling Doelstelling	(citaat) 'Doel van het project is om met behulp van de microdialyse techniek de verdeling en de werking (op bio-markers) van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen.'
Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	(citaat) 'Ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en kennisvergaring over ziekten van het centraal zenuw stelsel is van groot belang gezien de door de wereld gezondheids organisatie 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.'
Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvragers en onderzoek	De aanvrager heeft veel expertise op dit gebied. Na aanleiding van een Pubmed search lijkt dat de verantwoordelijk onderzoeker meerdere wetenschappelijke artikelen gepubliceerd heeft op het gebied van neurowetenschappelijk onderzoek.
3V's Vervangen	(citaat) 'Op dit bestaat er geen goed geïsoleerd systeem waarmee de hersenen kunnen worden bestudeerd, daardoor is vervanging van deze experimenten slechts ten dele mogelijk. Het testen van een potentieel geneesmiddel moet uiteindelijk 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>Verminderen</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>Verfijnen</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.' 'Alle dieren worden na de operatie minimaal één maal per dag (twee maal op weekdays) gemonitord.'</p>
<p>Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, is er sprake van herhaling?</p>	<p>Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.</p>

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

Naam proef	Ongerief	Toelichting ongerief	Zijn humane eindpunten te verwachten; zo ja, welke criteria worden hierbij gebruikt?	% dieren	Worden de dieren gedood; zo ja, is dit volgens de richtlijn?
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	Matig	Cumulatief matig.	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).	1,0 %	Ja, volgens de richtlijn

5 Samenvatting

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over de doelstelling, strategie, en 3V's om tot een oordeel te kunnen komen. Het Secretariaat onderschrijft het belang van dit project en het DEC advies. De aanvrager geeft aan dat dit

project representatief is voor het werk in 1 jaar.

Het project dat in deze aanvraag wordt beschreven is gericht op het ontwikkelen van een betere methode om de verdeling en de werking van potentiële nieuwe geneesmiddelen te testen. Hiervoor wordt van microdialyse gebruik gemaakt. 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.

Er wordt gekeken of de stoffen over de bloed-hersenen-barrière komen, het wordt ook naar de farmacodynamische parameters van de stof gekeken, naar bijwerkingen, naar indirecte effecten van het geneesmiddel op de biomarkers. Door deze methode te gebruiken, zijn er minder dieren nodig voor dit soort onderzoek. Er kunnen meerdere stoffen op hetzelfde dier worden getest, en elk dier is zijn eigen interne controle. De resultaten worden met data uit klinische studies vergeleken.

De toedieningsroute, de lengte van de behandelingsperiode en het aantal dieren per groep hangen van de test stof af. In sommige gevallen zullen in parallel ook bloed of cerebrospinale vloeistof monsters worden genomen. Tijdens de experimenten zullen de dieren individueel gehuisvest worden om te voorkomen dat de canules beschadigd worden door kooigenoten, maar in het geval van chronische behandeling worden de dieren in de nabijheid van soortgenoten gehuisvest.

Voor dit onderzoek worden muizen, ratten of cavia's gebruikt, afhankelijk van de opdracht. Ook het geslacht wordt op basis van de opdracht bepaald. De keuze voor de diersoort is gebaseerd op de stof van interesse, of op de aanwezigheid van bepaalde receptoren van interesse. In de meeste gevallen zal gebruik gemaakt worden van mannelijke dieren, maar de aanvrager geeft aan om bereid te zijn met de sponsor het gebruik van vrouwelijke dieren te bespreken. In het geval dat er een ziektediermodel (genetisch gemodificeerd model) nodig is zal dit in afstemming met de IvD worden gekozen.

De aanvrager heeft de voorkeur voor mannelijke dieren niet wetenschappelijk onderbouwd. Er is geen verder uitleg gevraagd, gezien dat de motivatie afhankelijk van de opdrachtgever en de test stof is. De CCD kan overwegen om hier een voorwaarde aan te binden, namelijk dat vóór het starten van elk experimenten met de sponsor en de IvD wordt overwogen om beide geslachten te gebruiken.

In de meeste gevallen worden nieuwe geneesmiddelen getest, of nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen. De stoffen worden eerst in vitro onderzocht. Er zijn geen andere beslismomenten vermeldt.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het advies van Secretariaat is om dit project toe te wijzen.

Voorstel is om de vergunning te verlenen tot en met 1 januari 2017, conform aanvraag, onder de volgende algemene voorwaarde:

In artikel 10, lid 1a 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 overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

5.1 lid2h
5.1 lid2e
5.1 lid2h



Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVG 5.1 lid2h 2015341
Bijlagen
1

11 JAN 2016

Datum
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 5.1 lid2e

Op 7 december 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor zekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse," met aanvraagnummer AV 5.1 lid2h 2015341. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij geldt de algemene voorwaarde zoals genoemd in de vergunning. We hebben kennis genomen van uw bereidheid om het gebruik van beide geslachten met de betrokkene partijen te overwegen vóór het starten van elk experiment. Gezien de specifieke omstandigheden in deze aanvraag, waaronder de beperkte tijdsduur, de aard en belang van het project stellen we geen specifieke voorwaarde met betrekking tot het gebruik van beide geslachten. U kunt met uw project "Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor zekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse." starten. De vergunning wordt afgegeven van 11 januari 2016 tot en met 1 januari 2017. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat de datum in de aanvraag in het verleden ligt.
Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie 5.1 lid2h gevoegd. Dit advies is opgesteld op 21 december 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. In aanvulling daarop stellen we wel een algemene voorwaarde uit artikel 10, lid 1a van de wet.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

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

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

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

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

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid 2h

Ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Vergunning
- Hiervan deel uitmakend:
 - DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

5.1 lid2h

deze projectvergunning voor het tijdvak 11 januari 2016 tot en met 1 januari 2017, voor het project "Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse." met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 2015341, volgens advies van 5.1 lid2h

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Study Director.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 7 december 2015
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 7 december 2015;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 7 december 2015;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 21 december 2015, ontvangen op 21 december 2015.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	Muizen (Mus musculus) / muizen, ratten of cavia's (op basis van de opdracht)	920	Matig / moderate	In dit project zullen muizen, ratten of cavia's worden gebruikt, afhankelijk van de opdracht. Het maximum aantal dieren is 920.

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wod zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

In artikel 10, lid 1a 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 overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gesteldevoorwaarden wijzigen of intrekken.

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

5.1 lid2h

Centrale Commissie Dierproeven
t.a.v. 5.1 lid2e
Postbus 93118
2509 AC Den Haag

Date: 27 Mei 2019
Our reference: terugkoppeling bijzondere voorwaarde projectvergunningen Wod
Vergunningen: AVD 5.1 lid2h 2016534, AVD 5.1 lid2h 2016779 en AVD 5.1 lid2h 2015341

Geachte 5.1 lid2e

Hierbij stuur ik u de terugkoppeling op de bijzondere voorwaarden gesteld in de bovengenoemde vergunningen. Allereerst wil ik in dit begeleidend schrijven nogmaals mijn excuses aanbieden voor de vertraging in het aanleveren van deze gegevens en u danken voor het getoonde begrip in deze. Naar aanleiding van de briefwisseling en ons telefonisch overleg hebben wij onze interne procedures aangepast om herhaling in de toekomst te voorkomen. Met uw goedvinden, zullen wij u vanaf nu jaarlijks voor 1 april (in parallel met de rapportage aan de NVWA) een terugkoppeling sturen. Deze terugkoppeling zal dan alle vergunningen geldend voor 5.1 lid2h over het voorgaande jaar omvatten. Wij gaan ervan uit dat wij op deze wijze voldoen aan de door u gestelde bijzondere voorwaarden in de vergunning.

In de bijlage bij deze brief vindt u een overzicht van de door u gevraagde gegevens voor ieder van de specifieke vergunningen over de periode van 1 januari 2018 tot en met 31 december 2018. Met betrekking tot de stofnamen verwijs ik u naar ons schrijven op 16 mei 2019 met betrekking tot projectvergunning AV 5.1 lid2h

Tijdens het telefoongesprek waar ik hierboven aan refereerde heb ik ook even kort aangegeven dat uw schrijven (van 26 april 2019) met betrekking tot vergunning AVD 5.1 lid2h 2016534 mij via nogal een omweg heeft bereikt. Wij zouden u willen verzoeken, om in de toekomst alle correspondentie met betrekking tot vergunningen verleend aan de voormalig vergunninghouder 5.1 lid2h voortaan direct te richten aan de huidige vergunninghouder 5.1 lid2h. Deze zal er zorg voor dragen dat deze op de juiste wijze intern wordt verspreid. Voor de volledigheid vermeld ik hier nog even alle relevante vergunningen nummers: 5.1 lid2h AVDxxxxx2015341, AVDxxxxx2016533, AVDxxxxx2016534 en AVDxxxxx2016779.

Mochten over de terugkoppeling of adressering nog vragen zijn, dan horen wij dit graag. U kunt zich hiervoor schriftelijk wenden tot de vergunninghouder of direct telefonisch tot mij.

Met vriendelijke groeten, namens de Wod vergunninghouder,

5.1 lid2e

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

5.1 lid2h

Terugkoppeling **5.1 lid 2h** voorwaarde
 Periode waar terugkoppeling
 betrekking op heeft: 2018

Naam instelling: **5.1 lid 2h**

Deelnemersnummer: **5.1 lid 2h**

Terugkoppeling betreft: **AVDS 5.1 lid 2h 2015341**

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

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Titel studie	Test stof	Ziekte beeld
					Test stof	Ziekte beeld
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	1	4	3	5.1 lid 2h	Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	1	7	3*		Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	1	5	3		Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	1	5	3		Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	6	3	5.1 lid 2h	Ion channel modulator	Tremor
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	5	3*		Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	5	3		Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	28	3**		Undisclosed test item	Psychiatric disorders
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	4	3		Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	6	3		Undisclosed test item	Psychiatric disorders

5.1 lid2h

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	54	3	FAAH inhibitor / endocannabinoid system	Pain / Huntington
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	55	3	Biosimilar antibody	Tauopathies
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	16	3	Dopamine transporter inhibitor	Multiple Sclerosis
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	17	3	Dopamine transporter inhibitor	Multiple Sclerosis
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	29	3	Monoamine reuptake inhibitors	Depression
Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw	2	2	3	Biosimilar	Pain

5.1 lid 2h

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	11	3	Biosimilar antibody	Neuroinflammation
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	30	3	Ion channel modulator	Neuropathic pain
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	17	3	Biosimilar	Mucopolysaccharidosis
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	12	3	Endocannabinoid pathway modulators	Pain
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	9	3	Monoamine reuptake inhibitors	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	13	3	Biosimilar antibody	Parkinson

5.1 lid 2h

Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	25	3***	Remmer van inflammatoire pathway	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	10	3	Undisclosed test item	Parkinson
Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	20	3	Synaptic transport	Dementia / cognition
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	20	3	Synaptic transport	Dementia / cognition
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	21	3	MAO-I inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	18	3*	MAO-I inhibitor	Depression

5.1 lid 2h

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	7	3*	Monoamine reuptake inhibitors	Depression
Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	7	3	Undisclosed test item	Parkinson / Alzheimers
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	6	3	Signaling pathway modulator	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	7	3****	Undisclosed test item	Parkinson / Alzheimers
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	6	3	Undisclosed test item	Pain

* 1 dier ontving code 1 vanwege overlijden tijdens operatie zonder additioneel ongerief

** 2 dieren ontvingen code 1 vanwege overlijden tijdens operatie zonder additioneel ongerief

*** 1 dier ontving code 4 vanwege het dood gevonden worden in kooi bij ochtend controle

**** 1 dier ontving code 2 vanwege niet goed bijkomen uit anesthesie

5.1 lid2h

Aan: Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 93118
2509 AC Den Haag

11

Van: 5.1 lid2e
5.1 lid2h
5.1 lid2h

Betreft: Terugkoppeling bijzonder voorwaarde Projectvergunningen AVD 5.1 lid2h 2015341,
AVD 5.1 lid2h 016534 en AVD 5.1 lid2h 2016799

Datum: 09 april 2020

Geachte CCD,

Gelieve hierbij te ontvangen de terugkoppeling van de bijzondere voorwaarde(n) verbonden aan onze vergunningen voor de projecten AVD 5.1 lid2h 015341, AVD 5.1 lid2h 016534 en AVD 5.1 lid2h 016799.

In de drie bijlagen treft u een overzicht van de gevraagde gegevens betreffende de dierproeven uitgevoerd in de afgelopen kalenderperiode, 1 januari 2019 tot en met 31 december 2019, onder deze vergunningen. In de overzichten hebben wij –waar van toepassing- per studie aangegeven welke diersoort het betreft, het aantal gebruikte dieren en bijbehorend ongerief, alsmede het type teststof, type dierproef, ziektemodel of ziektebeeld.

Met betrekking tot de voorwaarde over het vrijgeven van informatie over type/soort geteste stoffen onder de projectvergunning: alle projecten onder deze projectvergunningen worden uitgevoerd onder contracten die afgesloten zijn tussen 5.1 lid2h en onze opdrachtgevers. Geheimhouding en/of vertrouwelijkheid wordt altijd opgenomen in een Master Services Agreement, Algemene Voorwaarden of Geheimhoudingsverklaringen door onze opdrachtgevers. Wij moeten hier als opdrachtnemer aan voldoen en onze opdrachtgevers hechten veel waarde aan deze geheimhouding. Deze geheimhoudingsclausules bepalen dat wij geen vertrouwelijke informatie kunnen of mogen delen met derden zonder toestemming van een opdrachtgever. De gegevens betreffende geteste stoffen vallen onder de vertrouwelijke informatie.

Vertrouwende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd, verblijf ik met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2h

5.1 lid2h, 5.1 lid2e

Terugkoppeling **5.1 lid2h** voorwaarde

Periode waar terugkoppeling

betrekking op heeft: 2019

Naam instelling:

5.1 lid2h

Deelnemersnummer:

5.1 lid2h

Terugkoppeling betreft:

AVD **5.1 lid2h** 2015341

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe

geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van

Titel Bijlage Dierproeven	Diersoort	Aantal	Ongerief	Studie Nummer / Titel	Terugkoppeling volgens de voorwaarde in de vergunning	
					Test stof	Ziekte beeld
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	2	3	3	5.1 lid2h	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	2	12	3		Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	2	17	1 (1 dier) 3 (16 dieren)		Biopharmaceuticals	Epifyse adenome
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw stelsel met behulp van microdialyse.	2	4	3		Undisclosed test item	Undisclosed target

5.1 lid 2h

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	6	3		Kinase inhibitor	Oncology
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	1	3		Anti inflammatory	Neuroinflammation
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	4	3		Anti inflammatory	Neuroinflammation
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	12	1 (1 dier) 3 (10 dieren) 4 (1 dier)*		Anti inflammatory	Neuroinflammation
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	102	1 (1 dier) 3 (100 dieren) 4 (1 dier)*		Biopharmaceuticals	Alzheimer
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	15	3		Reuptake inhibitor	Depression

5.1 lid 2h

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	5	3	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	8	3	Anti inflammatory	Neuroinflammation
Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	22	3	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	3	1	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	3	3	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuw	2	23	3	Reuptake inhibitor	Depression

5.1 lid 2h

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	10	3	Biopharmaceuticals	Neurodegeneration
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	10	3	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	14	1 (2 dieren) 3 (12 dieren)	Anti inflammatory	Neuroinflammation
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	9	3	Anti inflammatory	Neuroinflammation
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	5	3	Channel blocker	Undisclosed target
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	5	1 (1 dier) 3 (4 dieren)	Anti inflammatory	Neuroinflammation

5.1 lid 2h

Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	15	3	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	15	3	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	20	3	Reuptake inhibitor	Depression
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	4	3	Heterocyclic compound	Undisclosed target
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	44	3	PDE inhibitor	Neuropsychiatric disorders
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	40	3	PDE inhibitor	Neuropsychiatric disorders

Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	21	1 (1 dier) 3 (20 dieren)	5.1 lid2h	PDE inhibitor	Neuropsychiatric disorders
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	1	14	1 (2 dieren) 3 (12 dieren)		Anti inflammatory	Neuroinflammation
Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	14	3		Undisclosed test item	Parkinson
Farmacokinetische en Farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse.	2	16	3		PDE inhibitor	Neuropsychiatric disorders

* Deze dieren ontvingen code 4 vanwege dood in kooi gevonden (volgens 5.1 lid2h)



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h
t.a.v. 5.1 lid2e
5.1 lid2h

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

Onze referentie
Terugkoppeling 5.1 lid3i
AVD 5.1 lid2i 015341-2

Datum 17 augustus 2020
Betreft Intrekking voorwaarde jaarlijkse terugkoppeling

Geachte 5.1 lid2e

Op 11 januari 2016 is een vergunning afgegeven voor project 'Farmacokinetische en farmacodynamische bepalingen aan potentiële nieuwe geneesmiddelen voor ziekten van het centraal zenuwstelsel met behulp van microdialyse', welke op 21 september 2016 is gewijzigd en op 21 december 2017 op naam van uw instelling is overgezet. Het huidige aanvraagnummer is AVD 5.1 lid2i 2015341. Aan deze vergunning is een voorwaarde verbonden. U dient jaarlijks aan de CCD een terugkoppeling te geven over de uitgevoerde proeven. Op 9 april 2020 hebben wij de terugkoppeling betreffende uw projectvergunning dierproeven ontvangen voor de periode 2019.

Uw terugkoppeling is volledig en voldoet aan de gestelde voorwaarden.

Beslissing

Wij hebben besloten de voorwaarde in te trekken dat u jaarlijks aan de CCD een terugkoppeling dient te geven over de uitgevoerde proeven. Dit betekent dat u per 1 januari 2020 geen jaarlijkse terugkoppeling meer hoeft te verstrekken aan de CCD.

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

Overwegingen

Wij hebben intussen een groot aantal terugkoppelingen ontvangen van vergunninghouders. Deze terugkoppelingen, inclusief die van u, hebben ons geholpen beter te definiëren in welke situaties het stellen van de zogenoemde 5.1 lid2e voorwaarde in vergunningen noodzakelijk is voor de besluitvorming. Hierbij vinden wij het van belang dat helder is wat de doelstellingen zijn, wat onderzocht wordt (zoals beschrijving ziektebeelden, type therapie en type stof) en welke handelingen de dieren ondergaan.

De terugkoppeling van de afgelopen jaren geven een duidelijk beeld van ziekten die onder deze vergunning onderzocht worden. Deze inperking in de afgelopen terugkoppelingen geven een voldoende beeld van het soort proeven dat gedaan wordt onder deze vergunning. Op grond hiervan vinden wij het niet langer noodzakelijk dat u jaarlijks een terugkoppeling indient. De voorwaarde die ziet op

de jaarlijkse terugkoppeling wordt daarom met ingang van datum dagtekening van deze brief ingetrokken.

Datum

17 augustus 2020

Onze referentie

Terugkoppeling **5.1 lid2h**
voorwaarde AVD **5.1 lid2h** 015341-
2

Voor het overige blijft het besluit van 21 september 2016 met inachtneming van de overige amendementen ongewijzigd. Deze aanpassing aan uw vergunning is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD **5.1 lid2h** 2015341-2. Wij adviseren u deze brief bij uw vergunning te voegen.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen. Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC Den Haag.

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

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

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

Meer informatie

Heeft u vragen? U kunt ons bereiken via e-mail (info@zbo-ccd.nl) en telefoon (0900 28 000 28 (10 ct/minuut)).

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2h

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris