	Inventaris Wob-verzoek W22-03										
			wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS20173904	datum	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	Aanvraagformulier					x		x		x	
2	Projectvoorstel					x				x	
3	Bijlage 1					x				x	
4	Bijlage 2					x				x	
5	NTS				x						
6	Dec-advies	30-okt- 217				x				x	
7	Aanvullende vraag aan VH	27-nov-17				x		x		x	
8	Vraag over aanvraagformulier aan VH	23-nov-17				x		x		x	
9	Aanvullende vraag en antwoord aan VH	27-nov-17				x		x		x	
10	Begeleidend schrijven beantwoording vragen CCD	4-dec-17				x		x		x	
11	Beantwoording vragen CCD	27-nov-17			x						
12	Interne advies nota met opm behandelaar					x		x		x	
13	Interne advies nota final					x		x		x	
14	Beschikking en Vergunning	14-dec-17				x		x		x	

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?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

☒ Ja > *Vul uw deelnemernummer in* 5.1 lid2h
☐ Nee > *U kunt geen aanvraag doen*

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie: 5.1 lid2h
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde: 5.1 lid2e
KvK-nummer: 5.1 lid2h

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.

Straat en huisnummer
Postbus
Postcode en plaats
IBAN
Tenaamstelling van het rekeningnummer

5.1 lid2h

5.1 lid2h

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters: 5.1 lid2e ☒ Dhr. ☐ Mw.
Functie: 5.1 lid2e
Afdeling: Toxicologie
Telefoonnummer: 5.1 lid2h
E-mailadres: 5.1 lid2e

1.5 *(Optioneel)* Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters ☐ Dhr. ☐ Mw.
Functie
Afdeling
Telefoonnummer
E-mailadres

1.6	*(Optioneel)* Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres	☐ Dhr. ☐ Mw.
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 - 2018 Einddatum 31 - 12 - 2022
3.2	Wat is de titel van het project?	Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals.
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Farmacokinetische screening van potentiele geneesmiddelen.
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 5.1 lid2h

4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1684,-- Lege

☐ Wijziging € Lege

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

☐ Via een eenmalige incasso

☒ Na ontvangst van de factuur

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	31 - 10 - 2017
Handtekening	5.1 lid2e

Form
Project proposal

- *This form should be used to write the project proposal for animal procedures.*
- *The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.*
- *For more information on the project proposal, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).*
- *Or contact us by phone (0900-2800028).*

1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	5.1 lid2h [redacted]
1.2 Provide the name of the licenced establishment.	5.1 lid2h [redacted]
1.3 Provide the title of the project.	Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals.

2 Categories

2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.

- ☐ Basic research
- ☒ Translational or applied research
- ☐ Regulatory use or routine production
- ☐ Research into environmental protection in the interest of human or animal
- ☐ Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- ☐ Higher education or training
- ☐ Forensic enquiries
- ☐ Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

Introduction:

The development of new medicines for treatment of human diseases, either chemical entities or biological entities (further to be referred as Test Substances) requires a long research period of many years. The development process is divided into different steps and includes computational chemistry, compound binding studies, functional biological screens, in vitro assays and ex-vivo assays using cell or tissue cultures. The final research phase before entering preclinical development will include efficacy of the new Test Substance in a suitable disease model and assessment of the first indication for adverse effects. However, in early development and without using in-vivo research, the bioavailability of such test substances is nearly impossible to determine. It is therefore important to determine the Pharmacokinetics (PK) of the Test Substance in relation to the proposed treatment route and mode of action in-vivo. In this early stage, the developing company has developed a (small) portfolio of Test Substance candidates sometimes with small structural variations of the Test Substance. These might be small differences in chemical structure or small changes causing differences in affinity in the case of antibodies.

It is then that the first in-vivo screening studies are warranted to make a selection of the Test Substance with the most promising PK profile for further research like efficacy and early toxicology assessments. In these PK studies, the bioavailability, preferred route of administration, half-life of the Test-Substance and first indications of tolerability and/or adverse effects are investigated. For this research, the participation of specialized and experienced companies, so called 5.1 lid2h [redacted] *, is often asked. The information derived from these experiments are used to select the preferred candidate, administration route and dose precluding unsuitable candidates from further development. This in turn will reduce the number of animals to be used in future preclinical studies.*

The in vivo studies requested in this project application are limited to Drug Metabolism PharmacoKinetic (DMPK) studies. This project proposal describes the first in-vivo screenings with limited numbers of animals (2 - 24 animals per group) for customers aiming to establish the first in-vivo profile.

Background:

5.1 lid2h [redacted] *is a Dutch subsidiary of the* 5.1 lid2h [redacted] *. As an* 5.1 lid2h [redacted] *in the Netherlands specializes in safety research for new and existing drugs, chemical substances and agrochemical products. Clients are pharmaceutical, chemical and agro-chemical companies worldwide* 5.1 lid2h *is both GLP (Good Laboratory Practice) and AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) certified.*

5.1 lid2h *scientists have a broad experience in different aspects of the pharmaceutical and chemical development processes and are therefore able to provide clients with expert advice on the studies required including the design and execution of such studies, and the interpretation of the results. They are also able to provide expert advice at key decision points of drug discovery and development, and of chemical registration processes.*

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- *If the project is focused on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?*
- *If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?*

The objective of this project is to (de-)select preclinical candidates based on their PK profile in rat, or mouse and/or dog. This will enable and support drug design programs for the development of test substances (pharmacological and biological entities) to be used for treatment of human diseases. The program of work defined under this project proposal will take place early in the discovery stage (i.e. pre-clinical candidate selection and improvement).

The aim of these first in-vivo studies is to establish bio-availability of test substances via determination of pharmacokinetic parameters (Cmax and AUC in plasma/blood and/or tissues and/or excreta) and based on this (de-)select compounds for further development and/or to select the most optimal route, dose level or formulation.

The technical execution of the studies are described in Standard Operating Procedures.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

The principal benefit of the project is the provision of data to facilitate decisions on selecting the optimal test substance, route and dose of test substances to which humans will eventually be exposed as part of a treatment for a specific disease. The information derived from these studies will also be used to preclude unsuitable candidates from further development. For these purposes, the use of animals to develop future effective and safe treatments of human diseases is considered socially relevant. In addition, performing

screening studies will reduce the use of animals in the later-stage development process.

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

General strategy to design the study plan

For each individual PK study, the design and experimental work is documented in a study plan. This is authorized by the Study Director (SD) with respect to the scientific objectives, project compliance and the 3Rs before scientific procedures commence, and is reviewed by the Animal Welfare Body (AWB). All known test substance characteristics and available background information will be taken into account in the design of the study (see 3.4.2) including dose level setting. Dose levels are chosen based on the intended therapeutic dose and pharmacodynamics information available, to preclude any toxicity from occurring. Based on the available information the most appropriate study design will be determined. Studies are designed to obtain a maximum amount of data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used for each study is considered to be the minimum needed to meet the aim of the study.

The selection of the animal species will be in principle rodents (rats and mice only) and or dogs determined (inter alia) by:

- *Intended use of the substance;*
- *Potential pharmacodynamic characteristics of the substance;*
- *In vitro metabolism data of the substance;*
- *Potential side effects.*

The PK studies tend to be tested in the pharmacodynamics species of choice, so dose predictions for efficacy can be made. Efficacy animal models are usually rat or mice models, depending on the specific target receptor or enzyme of interest. Thus the use of a specific efficacy model will be a driver for the choice of rodent. Secondly, cell biology or biochemical assays with human and rodent cell lines will give an indication which rodent cell/protein behaves like the human. In some cases there is more sequence homology of the human receptor/enzymes to one species over the other.
Dogs can be chosen in case there is a disconnect between in-vitro metabolism between human and rodents, or where there is specific intended use (e.g. compounds that are specifically developed to increase the oral bioavailability over the GI tract), or potential side effects (e.g. cardiovascular).

3.4.2 *Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.*

Prior to the start of the in vivo study the following items will be evaluated:

1) ***Substance identity****: a unique identifier (e.g. 5.1 lid2h structural formula) for the chemical or biological identity of the test substance is determined at this stage.*
2) ***Intended use of the substance and stage of drug development phase:*** *use in humans for treatment of diseases and studies needed in discovery/screening phase.*
3) ***Most relevant route of exposure:*** *is generally also used in animal testing. If justified, another less relevant route of exposure may be chosen, e.g. based on technical feasibility / practicality of the testing. In such case, it will be ensured that the study remains valid for its intended use. Sometimes multiple routes of exposure are relevant.*
4) ***Availability of other information:*** *additional information like physico-, chemical and/or biological information may be collected, like IC50 data from cell assays. This may be used to help drafting an optimal study design and may preclude duplication of studies.*
5) ***Laboratory animal species/strain:*** *In principle rodents (rats or mice) are to be selected. Only in case of specific study requirements the use of dogs is warranted (e.g. compound metabolism, physiology of organs, potential side effects).*

3.4.3 *Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.*

Process and content of a study

In general, each in-vivo study consist of different phases (details per type of study are included in the Appendices):

- *Acclimation phase: animals will be habituated to their environment, diet etc., which promotes both animal welfare and reproducible experimental results.*
- *Test phase: Test substances and, if needed, positive and/or negative (vehicle) control substances are administered by scientifically relevant routes, followed by clinical*

observations, and collection of blood and optional other body fluids, excreta and/or organs/tissues for subsequent analysis.

- *Recovery phase: In case of dogs, a recovery phase of at least two weeks will be used in between different studies. Dogs will only be re-used in case the discomfort has not exceeded moderate.*

Usually a single dose will be administered using varying routes and/or doses. Only in specific cases (where compound accumulation is a potential concern), repeated dosing for maximally one week may be necessary to reach maximal plasma levels. The route and frequency of administration will be detailed in the study plan. Treatment in fasted or fed animals is possible, depending on substance characteristics. All treatment specifications and justifications will be documented in the study plan and is subject to review of the Animal Welfare Body according Wod art 10.1.3.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	*Type of animal procedure*
1	*Pharmacokinetic screening in rodents*
2	*Pharmacokinetic screening in dogs*

This project consists of 2 appendices as summarized below. A more detailed description is given in Appendices 1 and 2. In most cases rodents are the preferred species for first PK studies, but depending on the intended use of the compound, pharmacodynamics characteristics or metabolism of the compound, dogs might be needed instead of rodents. Occasionally, PK studies in rodents might be followed by PK studies in dogs for a selection of test substances.

- *Appendix 1: Pharmacokinetic screening in rodents*
- *Appendix 2: Pharmacokinetic screening in dogs*

Appendix 1 –Pharmacokinetic testing in rodents: Basic kinetic parameters determined in these studies will provide information on the availability of the Test Substance in blood / organs, half-life and potential for accumulation of the test substance in tissues and/or organs and the potential of biotransformation following exposure to the test substance. Kinetics will help to determine the optimal route and dose for further evaluation of the test substance and potential (unwanted) side effects. This will help the client in selecting the most promising candidate (whether or not a candidate should be developed further), selection of formulations, treatment regimens, dose levels and/or routes of administration.

Appendix 2 – Pharmacokinetic testing in dogs: Similar type and goal of studies as Appendix 1. Studies will be executed in dogs; depending on the intended use of the compound, pharmacodynamics characteristics, metabolism of the compound, or potential side effects, dogs can be the appropriate species to screen compounds for PK characteristics. This rationale for the use of dogs needs to be well-defined and documented.

Centrale Commissie Dierproeven

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	5.1 lid2h
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	5.1 lid2h
1.3	List the serial number and type of animal procedure. *Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*	Serial number: 1 Type of animal procedure: Pharmacokinetic screening in rodents

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The in vivo studies requested in this project application are limited to Drug Metabolism PharmacoKinetic (DMPK) studies. (DM)PK studies are conducted to obtain the first in vivo information on bioavailability of test substances. This information is used to support candidate selection (whether or not a candidate test substance should be developed further). Furthermore, kinetics may help to predict the dose for future efficacy and possible toxicology studies by demonstrating that the test animals are systemically exposed to the test substance, and by determining half-life, optimal route and circulating entities (parent substance/metabolites). Basic kinetic parameters determined in these studies will also provide information on the potential for accumulation of the test substance in tissues and/or organs and the potential of biotransformation following exposure to the test substance.
In addition, pharmacokinetic studies will provide data to facilitate:
- selection of formulations;
- selection of treatment regimens;
- selection of dose levels or routes of administration.

Primary outcome parameters: concentration of test substance in blood (or other excreta) by Cmax, AUC, t1/2 values.
In order to study the kinetics of a test substance, it is administered to animals by a relevant route, followed by observation of the animals and blood sampling at specific time points. Optionally sampling of excreta and/or organs/tissues at specific time points, and possible collection of other body fluids for subsequent analysis can be conducted. The study design depends upon which kinetic parameter needs to be studied (Absorption, Distribution, Metabolism and/or Excretion). If absorption or excretion are the primary parameters, blood and plasma Cmax and AUC data will be sufficient; if distribution or organ penetration needs to be studied, tissue sampling is necessary; if metabolism is of concern, then excreta might be collected as well. The specifications will be motivated and defined in the study plan and discussed with the AWB.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

During the study the following animal procedures may be conducted:

- *Acclimation phase*: animals will be habituated to their environment, diet etc., which promotes both animal welfare and reproducibility of experimental results. The acclimation phase will be at least 5 days.

- *Administration*: to achieve the study objectives animals will be dosed with the test substance or receive vehicle[1] or positive control substances (e.g. already marketed drugs).
  Substances can be administered by several routes, including but not limited to: oral (gavage, capsule, dietary) / by injection (intramuscular, intravenous, intra-arterial, perivenous, subcutaneous, intraperitoneal, intradermal) or alternatively by inhalation (nose only) / dermal (topical) / intra- intestinal via implanted cannula / buccal (oromucosal) / ocular / intranasal / intratracheal / rectal / vaginal / (amongst others), and by infusion (intravenous, intra-arterial).

  [1]*Vehicle administration*: in rare occasions, a vehicle needs to be used which has not been used before in this facility. This can be the case with test compounds that have low water solubility that need to be administered intravenously in order to determine its absolute bioavailability. In those occasions, in first instance literature information will be obtained but if this gives insufficient information the vehicle will be administered in maximally 2 animals prior to any test substance dosing; the animals will be observed frequently after administration, up to 24 hours after administration. In case of adverse effects, humane endpoints (ENV/JM/MOMO/2000/7) will be applied when appropriate. Vehicle administration may also be warranted if endogenous levels of the test compound are present.

  The most relevant route of exposure in humans is in most cases also the route of administration in the animal study. But for first application, comparison with the i.v. route or other administration routes relevant for human use (for instance, to compare with the intended parenteral human route of exposure) can be used in order to determine absolute bioavailability/absorption. Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be conducted such that the discomfort will be no more be than transient mild and that no lasting harm occurs.

  Frequency of administration will be a single dose in most cases; optionally a repeated dose might be necessary in case accumulation of the test compound is of concern.
  For a repeated dose study, the most commonly used frequency is once daily. The frequency is based upon available literature, in silico and/or in-vitro data, expected dosing regime in humans, experience, animal welfare considerations and advice of the AWB.
  The duration of treatment for this application will be maximally one week with a maximum of 14 applications (twice daily for one week).

- *Clinical observation*: clinical signs will be assessed twice daily for the first application followed by at least once daily to assess the health condition of the animal. Frequency of observations may be increased in case severity is increasing from mild to moderate.
- *Blood sampling*: blood may be sampled on one or more occasions (under anesthesia if applicable) using peripheral / superficial vessels, major blood vessels / an implanted cannula / cardiac puncture (procedure under terminal anesthesia). The purpose of blood collection is to derive concentration of test substance in blood for kinetic parameters. The amount of blood collected will

remain within the internationally accepted limits (*Diehl et al., J. Appl. Toxicol.,2001, 21, 15-23)*, according to animal ethical standard procedures.

- *Body fluids or excreta sampling*: may be performed optionally as follows: excreta (faeces) and/or urine using metabolism cages for max 1 day (24h).
- *Confinement and restraint:* one or more of the following methods may be used: manual restraint for oral dosing, short term separation (e.g., for observation purposes), 24 h metabolism cages, single housing in case of male mice fighting or with scientific justification like dermal application or permanently implanted catheters.
- *Food and/or water deprivation*: may be withheld, and will be clearly documented in the study plan. Treatment under fasted or fed conditions might be preferred depending on compound characteristics. The duration of fasting will be according to best practice procedures with maximum withholding period for water of 8 hours and 24 hours for food in case of rats. In case of mice there will be no withholding of water and a maximum of 6 hours withholding of food, where applicable.
- *Removal of hair:* may be performed by chemical or mechanical procedures, in order to facilitate test substance administration (e.g. dermal dosing), to facilitate local observations and better exposure to light/air, as preparation for surgery and to improve recovery of the underlying surface.
- *Temperature:* body temperature (e.g. rectal) may be measured using suitable devices.
- *Surgical preparation*: rats may undergo surgical cannulation of blood vessels and or ducts with or without exteriorization. An adequate recovery time will be implemented.

All the above-mentioned procedures are described in Standard Operation Procedures (SOPs) which contain best practice procedures and are, *inter alia*, reviewed by Animal Welfare Body and Study Director.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

Screening studies are used to preclude unsuitable candidates from further development based on pharmacokinetic characteristics like bioavailability and/or to select the most optimal route, dose level or formulation. Since screening studies are used as a selection tool whereby compounds (or routes, doses, formulations) are ranked compared to one another, the determination of definite pharmacokinetics is less important. Therefore, the number of animals can be kept as low as possible (see Section B, Table 1), and 2-4 animals per group will be sufficient to give information for ranking of compounds (or routes, doses, formulations). In case of mice, more animals are needed as only a limited amount of blood can be collected from these small animals. Depending on the detection limit/sensitivity of the required biomarkers/measurements more animals may be required for a proper scientific evaluation, up to the maximum mentioned in Table 1.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Species and origin:

Rodents: Mice and rats, obtained from certified international breeders/suppliers and transported by a certified and approved animal courier. Surgery models may be used and might be done internal or external (e.g. with implanted jugular vein catheter). The preferred species will be the rat, since it is possible to obtain multiple blood samples from one animal.

In some cases, it might be necessary to generate pharmacokinetic data in genetically-modified animals, e.g. if future efficacy, toxicity or pharmacology studies will be performed in genetically-modified animals and supporting pharmacokinetic data are necessary for data interpretation. Genetically altered rodent strains used under this protocol are not expected to exhibit any harmful phenotype.

The preferred species is the rat but selection of mice might be necessary for the study depending on the following:

- Intended use of the substance;
- Potential pharmacodynamic characteristics of the substance;
- In vitro metabolism data of the substance;

The PK studies tend to be tested in the pharmacodynamics species of choice, so dose predictions for efficacy can be made. Efficacy animal models are usually rat or mice models, depending on the specific target receptor or enzyme of interest. Thus the use of a specific efficacy model will be a driver for the choice of rodent. Secondly, cell biology or biochemical assays with human and rodent cell lines will give an indication which rodent cell/protein behaves like the human. In some cases there is more sequence homology of the human receptor/enzymes to one species over the other. This species will then be chosen for the PK screening as well. Differences in in-vitro metabolism

between human, rat and mice can be a driver for choice of rodent as well.

Age and sex:
In general the age of the animals should be representative for the human situation. Usually, young adult animals used, but if necessary the age of the animals may be adapted to the required study design.
Usually one sex is used for screening PK studies, since they are used as a screening tool and not for providing definitive pharmacokinetic characterizations. Unless test substance characteristics warrant the need for a specific sex, there is no sex preference for this type of study and either sex can be used.

Number of animals:

In a screening study, usually compounds of the same chemical class or for the same therapeutic indication will be tested. The total number of groups, and therefore total number of animals, per study depends on the number of compounds, routes, dose levels or formulations tested in one study plan (each compound, or dose, or route or formulation tested will be 1 group). The total number of animals per screening study (plan) is limited to the maximum number of animals mentioned in Table 1.

Table 1: maximum number of rodents per screening study:

Screening in rodents per study:	***Number of animals/ group***		
	N per group:	***Max. no animals per screening study***	***Estimated total number of animals per 5 years***
rats	*2-4 animals/group[1].*	*60*	*3000*
mice	*2-24 animals/group[1,2]*	*200*	*1000*

Note:

1) The number of animals in a group for screenings studies is smaller than for standard guideline studies, e.g. in a default 28-day duration regular toxicology study the number of animals per group is 5-10 main animals/sex/group = 10-20 animals/group.
2) In case of mice more animals will be included as only a limited amount of blood can be collected from these small animals. Sample volumes will be kept as small as possible (depending on the compound and the sensitivity of available bioanalytical method) to keep the number of additional animals as low as possible. When higher sample volumes are required, the number of animals needs to be increased accordingly up to the maximum number mentioned in the table.

In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☒ No

Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number

5.1 lid2h is actively involved within the Dutch Three R center, and regularly interacts with global regulatory agencies and the European Lab Animal Science (FELASA) network, the company is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and 5.1 lid2h

In the light of the NCad guideline 'Transitie naar proefdiervrij onderzoek', study designs are reviewed

at regular intervals (in conjunction with changing guidelines or recommendations) as well as on an ad-hoc basis (in conjunction with the client) to incorporate available refinements, to minimise animal numbers or to reduce severity of discomfort. The company is actively involved in cross-industry initiatives, aimed at sharing best practice and application of the 3Rs.

Replacement
Before starting the first in-vivo screenings, a lot of data are already available from by in silico studies and in vitro experiments. A typical screening cascade within Drug Discovery will include design and synthesis by computer-aided drug discovery (CADD) and calculation of physicochemical properties (clogP, logD, MW), functional biological screens (e.g receptor binding, efficacy and selectivity screens) and in-vitro DMPK assays (permeability, microsomal metabolism, solubility).
However, so far, no alternatives are available for the described DMPK studies. For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.

Reduction
The minimal number of animals used in a screening study is based upon common practice for blood sampling. Studies are designed to obtain maximum data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to rank-order compounds based on pharmacokinetic parameters. As mentioned above, study designs are further refined, to identify the optimum animal number to achieve study objectives. Based upon the conducted screening studies described in this appendix, future efficacy, pharmacological and toxicological studies can be designed with the lowest number of animals and with (in principle) no adverse effects with the selected test-substances in the optimal dose.

Refinement
Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items and shelters for rodents) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices.
Measures are in place to minimise animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages can be avoided.
The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

The majority of animals are not expected to show signs of (severe) effects that have impact on their general well-being. In the event of an animal showing unexpected signs of an adverse reaction, immediate veterinary advice will be sought (e.g. modification of study design/ withdrawal from treatment, abrogation of the study) or humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) applied where appropriate.

Studies involving potential therapeutic agents (pharmaceuticals) may produce pharmacological or pharmacodynamic effects with certain discomfort (max moderate), but these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be undertaken using a combination of volumes, routes and frequencies that of themselves will result in no or at most transient mild or moderate discomfort and no lasting harm.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Repetition of studies will be avoided as much as possible. The study history of the test substance will be queried (to complete the 6 item checklist mentioned in the Project Proposal) from the sponsor

to guarantee optimal study design.
Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a test substance contamination issue.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

☒ Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Male mice, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be single-housed in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible. In addition, for collection of excreta animals will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 24h. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☒ No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

☒ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Anesthesia will be used during surgery, prior to euthanizing animals and/or during blood collection (if applicable for the procedure). Analgesia might be used prior to and after surgery, this will depend on the type of surgery.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Adverse effects caused by the test substance might be observed. In addition, some adverse effects caused by the method of dosing, sampling of body fluids, single housing/metabolism cage, surgical instrumentation and restraining could occur.

Explain why these effects may emerge.

For test substances that are at an early stage of development, there will be little or no animal data available. Hence, occasionally unexpected adverse effects might occur.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

A careful approach will be adopted to minimize the severity of any discomfort. Animals are being monitored, and humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) will be applied where appropriate.
In response to developing unexpected discomfort, involvement of the Animal Welfare Body and veterinarian will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

☒ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals showing pain, distress or discomfort which is considered not transient in nature or is likely to become more severe, will be killed for humane reasons, based on OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7).

Indicate the likely incidence.

The incidence is estimated as minimal and is expected < 1%

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The expected cumulative discomfort for these studies will be mild or moderate. For the large majority of studies it is not expected that the severity will increase by test substance related effects. In very rare cases the discomfort might increase by test substance related effects.

Table 3: Percentage of animals & expected levels of discomfort

Species used in DM(PK) studies:	% mild	% moderate
rats & mice	80	20

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

☒ Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Animals will be killed at the end of the treatment period for of collection of organs/tissues,.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.
choice.

☒ Yes

Centrale Commissie Dierproeven

Appendix
Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	5.1 lid2h
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	5.1 lid2h
1.3	List the serial number and type of animal procedure.	Serial number: 1 — Type of animal procedure: Pharmacokinetic screening in dogs

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

The in vivo studies requested in this project application are limited to Drug Metabolism PharmacoKinetic (DMPK) studies. (DM)PK studies are conducted to obtain the first in vivo information on bioavailability of test substances. This information is used to support candidate selection (whether or not a candidate test substance should be developed further). Furthermore, kinetics may help to predict the dose for future efficacy and possible toxicology studies by demonstrating that the test animals are systemically exposed to the test substance, and by determining half-life, optimal route and circulating entities (parent substance/metabolites). Basic kinetic parameters determined in these studies will also provide information on the potential for accumulation of the test substance in tissues and/or organs and the potential of biotransformation following exposure to the test substance.
In addition, pharmacokinetic studies will provide data to facilitate:
- selection of formulations;
- selection of treatment regimens;
- selection of dose levels or routes of administration.

In most cases rodents are the preferred species for first PK studies, but depending on the compound metabolism, intended use of the compound, physiology of organs, potential side effects, or pharmacodynamics characteristics, dogs might be needed instead of rodents. Occasionally, dog studies might also be performed after rodent studies have been executed, in order to further refine compound

selection.

Primary outcome parameters: concentration of test substance in blood (or other excreta): assessment of Cmax, AUC, and t1/2 values.
In order to study the kinetics of a test substance, it is administered to animals by a relevant route, followed by observation of the animals and blood sampling at specific timepoints. Optional sampling of excreta and/or organs/tissues at specific timepoints, and possible collection of other body fluids for subsequent analysis. The study design depends upon which kinetic parameter need to be studied (Absorption, Distribution, Metabolism and/or Excretion). If absorption or excretion are the primary parameters, blood and plasma Cmax and AUC data will be sufficient; if distribution or organ penetration needs to be studied, tissue sampling is necessary; if metabolism is of concern, then excreta might be collected as well. The specifications will be defined in the study plan and discussed with the AWB.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

During the study the following animal procedures may be conducted:

- *Administration*: to achieve the study objectives animals will be dosed with the test substance or receive vehicle[1] or positive control substances (e.g. already marketed drugs).
  Substances will be administered by several routes, including but not limited to: oral (gavage, capsule, dietary) / by injection (intramuscular, intravenous, intra-arterial, perivenous, subcutaneous, intradermal) or alternatively by dermal (topical) / buccal (oromucosal) / ocular / intranasal / rectal / vaginal / (amongst others), and by infusion (intravenous, intra-arterial).

  [1]*Vehicle administration*: in rare occasions, a vehicle needs to be used which has not been used before in this facility. This can be the case with test compounds that have low water solubility that need to be administered intravenously in order to determine its absolute bioavailability. In those occasions, in first instance literature information will be obtained but if this gives insufficient information the vehicle will be administered in 1 animal prior to any test substance dosing; the animals will be observed frequently after administration, up to 24 hours after administration. In case of adverse effects, humane endpoints (ENV/JM/MOMO/2000/7) will be applied when appropriate. Vehicle administration may also be warranted if endogenous levels of the test compound are present.

  The most relevant route of exposure in humans is in most cases also the route of administration in the animal study. But for first application comparison with the i.v. route or other administration routes relevant for human use (for instance, to compare with the intended parenteral human route of exposure) can be used in order to determine absolute bioavailability/absorption. Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be applied such that the discomfort will no more be than transient mild and that no lasting harm occurs.

  Frequency of administration will be a single dose in most cases; optionally a repeated dose might be necessary in case accumulation of the test compound is of concern.
  For a repeated dose study, the most commonly used frequency is once daily. The frequency is based upon available literature, expected dosing regime in humans, experience, animal welfare considerations and advice of the Animal Welfare Body (AWB).
  The duration of treatment for this application will be maximally of one week with a maximum of 14 applications (twice daily for one week).

- *Clinical observation*: clinical signs will be assessed twice daily for the first application followed by at least once daily to assess the health condition of the animal. Frequency of observations may be increased in case severity of clinical signs is increasing.
- *Blood sampling*: blood may be sampled on one or more time points (under anesthesia if applicable) using peripheral / superficial vessels, major blood vessels / braunule. The purpose for blood collection is to derive the concentration of test substance in blood for kinetic parameters. The amount of blood collected will remain within the internationally accepted limits (*Diehl et al., J. Appl. Toxicol.,2001, 21, 15-23)*, according to animal ethical standard procedures.
- *Body fluids or excreta sampling*: may be performed optionally as follows: excreta (faeces) and or urine using metabolism cages for maximally 1 day (24h).
- *Confinement and restraint:* one or more of the following methods may be used: short term separation (e.g., for observation purposes), 24 h metabolism cages, single housing in case of males

fighting or with scientific justification like dermal application.

- *Food and/or water deprivation*: may be withheld, and will be clearly documented in the study plan. Treatment under fasted or fed conditions might be preferred depending on compound characteristics. The duration of fasting will be according to best practice procedures with maximum withholding period for water of 8 hours and 24 hours for food.
- *Removal of hair:* may be performed by chemical or mechanical procedures, in order to facilitate test substance administration (e.g. dermal dosing), to facilitate local observations and better exposure to light/air, as preparation for surgery and to improve recovery of the underlying surface.
- *Temperature:* body temperature (e.g. rectal) may be measured using suitable devices.

All the above-mentioned procedures are described in Standard Operation Procedures (SOPs) which contain best practice procedures and are, *inter alia*, reviewed by Animal Welfare Body and Study Director.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

Screening studies are used to preclude unsuitable candidates from further development based on pharmacokinetic characteristics like bioavailability and/or to select the most optimal route, dose level or formulation. Since screening studies are used as a selection tool whereby compounds (or routes, doses, formulations) are ranked compared to one another, the determination of definite pharmacokinetics is less important. Therefore, the number of animals can be kept as low as possible (see Section B, Table 1), and 2-4 animals per group will be sufficient to give information for ranking of compounds (or routes, doses, formulations).

Animals will be allocated using a cross-over design: each animal will receive both the test compound(s) and/or the vehicle as control after a proper wash out period.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Species and origin:

Dogs: obtained from certified international breeders/suppliers and transported by a registered and approved animal courier.

Dogs can be chosen in case there is a disconnect between in-vitro metabolism between human and rodents, or where there is specific intended use (e.g. compounds that are specifically developed to increase the oral bioavailability over the GI tract), or potential side effects (e.g. cardiovascular). Since dogs are amiable to handling and blood sampling resulting in mild discomfort from the procedures itself, and can be re-used when the discomfort does not exceed moderate (resulting in reduction of animal numbers), they are the preferred non-rodent species of choice for screening studies compared to rabbit, minipig or monkey.

Age and sex:

In general the age of the animals should be representative for the human situation. Usually, young adult animals used, but if necessary the age of the animals may be adapted to the required study design. Usually one sex is used for screening PK studies, since they are used as a screening tool and not for providing definitive pharmacokinetic characterizations. Unless test substance characteristics warrant the need for a specific sex, there is no sex preference for this type of study and either sex can be used.

Number of animals:

In a screening study, usually compounds of the same chemical class or for the same therapeutic indication will be tested. The total number of groups, and therefore total number of animals, per study depends on the number of compounds, routes, dose levels or formulations tested in one study plan. The total number of animals per screening study (plan) is limited to the maximum number of animals mentioned in Table 1.

Table 1: maximum number of dogs per screening study:

Screening in non-rodents per study:	***Number of animals/ group***		
	N per group:	***max per screening study***	***Estimated total number of animals per 5 years***
dogs	*2-4 animals/group*[1].	*32*	*75*

In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☐ No, continue with question D.

☒ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

In PK studies, the discomfort in most cases will be mild. After a proper wash out period (at least 2 weeks) and recovery from blood sampling and if the maximally experienced discomfort is not more than moderate, dogs can be re-used again for other studies.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☒ No

Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number

5.1 lid2h [redacted] is actively involved within the Dutch Three R center, and regularly interacts with global regulatory agencies and the European Lab Animal Science (FELASA) network. The company is well positioned to encourage adoption and improvement of animal welfare best practice within regulatory testing and 5.1 lid2h [redacted]

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

<u>Replacement</u>

Before starting the first in-vivo screenings, a lot of data are already available from by in silico studies and in vitro experiments. A typical screening cascade within Drug Discovery will include design and synthesis by computer-aided drug discovery (CADD) and calculation of physicochemical properties (clogP, logD, MW), functional biological screens (e.g receptor binding, efficacy and selectivity screens) and in-vitro DMPK assays (permeability, microsomal metabolism, solubility).
However, so far, no alternatives are available for the described DMPK studies. For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.

<u>Reduction</u>

The minimal number of animals used in the screening study is such that maximum data from the smallest number of animals can be obtained. Also to save animals, a cross over study design is used and animals may be used for one or more subsequent studies. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to rank-order compounds based on pharmacokinetic parameters. As mentioned above, study designs are refined, identifying the optimum animal number to achieve study objectives. Based upon the conducted screening studies described in this appendix, future efficacy, pharmacological and toxicological studies can be designed with the lowest number of animals and with (in principle) no or limited adverse effects with the selected test-substances in the optimal dose.

<u>Refinement</u>

Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental

enrichment as possible (e.g. play items) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices.
Measures are in place to minimize animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages will be avoided.
The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.

Explain what measures will be taken to minimize 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

The majority of animals are not expected to show signs of (severe) effects that have impact on their general well-being. In the event of an animal showing unexpected signs of an adverse reaction, immediate veterinary advice will be sought as a consequence of which modification of study design/ withdrawal from treatment, abrogation of the study or humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) may be applied where appropriate.

Studies involving potential therapeutic agents (pharmaceuticals) may produce pharmacological or pharmacodynamic effects with some discomfort (max moderate), but these would not be expected to persist for longer than 24 hours. Unless otherwise specified, the administration of substances and the sampling procedures will be undertaken using a combination of volumes, routes and frequencies that of themselves will result in no or at most transient mild or moderate discomfort and no lasting harm.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Repetition of studies will be avoided as much as possible. The study history of the test substance will be queried (to complete the 6 item checklist mentioned in the Project Proposal) from the sponsor to develop the optimal study design.
Repetition of a certain study could occur on incidental basis, for example when a previous study failed because of a test substance contamination issue.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

☐ No

☒ Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Animals with dermal/topical applications will be single-housed in order to prevent damage to the dermal application and cross-contamination with test substance. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible. In addition, for collection of excreta animals will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 24h. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☒ No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

☒ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Anesthesia will be used prior to euthanizing animals.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Adverse effects like vomiting caused by the test substance might occasionally be observed. In addition, some adverse effects caused by the method of dosing, sampling of body fluids, single housing/metabolism cage, instrumentation (e.g braunule) and restraining (sling) could occur.

Explain why these effects may emerge.

For test substances that are at an early stage of development, there will be little or no animal data available. Hence, occasionally unexpected adverse effects might occur.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

A careful approach will be adopted to minimize the severity of any discomfort, animals are being monitored, and humane end-points (ENV/JM/MOMO/ 2000/7) will be applied where appropriate.
In response to developing unexpected discomfort, involvement of the Animal Welfare Body and veterinarian will be sought at the earliest possible stage when potential issues of concern arise or when unusual events (within the context of the study) first occur.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

☒ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Animals showing pain, distress or discomfort which is considered not transient in nature or is likely to become more severe, will be killed for humane reasons, based on OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7).

Indicate the likely incidence.

The incidence is estimated as minimal and is expected < 1%

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The expected cumulative discomfort for these studies will be mild or moderate. For the large majority of studies it is not expected that the discomfort will increase by test substance related effects. In very rare cases the discomfort might increase by test substance related effects.

Table 3: Percentage of animals & expected levels of discomfort

Species	% mild	% moderate
dogs	80%	20%

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

☒ Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Animals will only be killed at the end of the treatment period for collection of organs/tissues if applicable.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice. choice.

☒ Yes

Centrale Commissie Dierproeven

5

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	Farmacokinetische screening van potentiele geneesmiddelen.
1.2 Looptijd van het project	5 Jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geneesmiddelen, screening,

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☐ Fundamenteel onderzoek
- ☒ Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☐ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek
- ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is een jarenlang proces en start met computermodellen gevolgd door meerdere type testen in het laboratorium. Om de werkzaamheid (en later ook de veiligheid) in mensen te kunnen vaststellen is het belangrijk te weten hoeveel van de toegediende stof in de bloedbaan komt, hoe lang na toediening het actieve product in de bloedbaan komt, hoe lang het in de bloedbaan blijft om afgeleverd te kunnen worden in organen en hoe lang het duurt voordat de stof wordt afgebroken. Het proefdier krijgt één dosis van het kandidaat middel waarna op ongeveer 6 tot 8 verschillende tijdstippen wat bloed wordt afgenomen. In het laboratorium wordt vervolgens bepaald hoeveel van het middel in het bloed terug is te vinden. Dit wordt farmacokinetisch (PK) onderzoek genoemd. Bedrijven ontwikkelen in deze research fase van het onderzoek vaak een aantal stoffen die op elkaar lijken om met de beste verder te kunnen gaan. Die keuze wordt dan gemaakt op basis van het PK onderzoek. Dit draagt bij aan een goede selectie van geneesmiddelen op basis van een verwachte

werkzame dosis. PK onderzoek wordt meestal gedaan in de rat of muis, maar in sommige gevallen kan de hond nodig zijn (afhankelijk van de stof eigenschappen en verwacht gebruik van de stof).

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

Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe humane geneesmiddelen. De organisatie heeft heel veel ervaring in het ontwerpen van de juiste dierproef met het minste aantal dieren en bezit ook de juiste apparatuur om de kandidaat medicijnen in bloed op te sporen. Deze apparatuur is kostbaar en er zijn ervaren mensen nodig om in het laboratorium de analyses uit te voeren, daarom besteden bedrijven dit uit aan zogenaamde Contract Laboratoria. Deze laboratoria kunnen de experimenten onder gestandaardiseerde omstandigheden uitvoeren.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Gebaseerd op de ervaring over de laatste vijf jaar en op een inschatting van (inter)nationale ontwikkelingen, worden voor de komende vijf jaar (projectperiode) de volgende soorten en (maximale) aantallen per jaar verwacht:

Geschat maximaal aantal proefdieren over 5 jaar	
Muis	*1000*
Rat	*3000*
Hond	*75*

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

De dieren kunnen ongemak, stress of pijn ondervinden door toediening van het te testen middel. Dit kan enerzijds door de manier waarop het te testen middel wordt aangebracht bijvoorbeeld de injecties, en anderzijds door het afnemen van kleine hoeveelheden bloed.

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

Op grond van jarenlange ervaring met een veelheid van dierexperimenten wordt het ongerief ingeschat op 80% mild en 20% als matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle knaagdieren worden in het kader van de proef of na afloop van de proef geëuthanaseerd. De honden worden in principe hergebruikt mits het ongemak voor de dieren beperkt is gebleven.

4 Drie V's

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

Er is veel kennis om op basis van vooronderzoek met computermodellen, celkweek-methodieken en in vitro experimenten in te schatten wat de meest optimale route is om een nieuwe stof toe te dienen en het bloed voor verder onderzoek af te nemen. Maar het is nog niet mogelijk nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen zonder deze uiteindelijk te testen in proefdieren.

Het bedrijf is actief binnen het Nederlandse 3V-centrum (Vervanging, Vermindering, Verfijning), en het Europese Lab Animal Science (FELASA) netwerk. Het is daarom in een goede positie om de beste praktijken ter verbetering van het dierenwelzijn binnen contractonderzoek te stimuleren. Het bedrijf is actief betrokken bij bedrijfstak-overkoepelende initiatieven, gericht op het delen van de beste praktijken en de toepassing van de 3 V's.

4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Doel is om de dierproef, met zo min mogelijk dieren, zodanig uit te voeren dat deze betrouwbare resultaten oplevert waardoor de producent verder kan met de ontwikkeling van het geneesmiddel. Het betreft hier screeningsonderzoek in een beperkt aantal dieren per stof.
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 gekozen diersoort is bij voorkeur de rat omdat daar meerdere bloedmonsters in 1 a 2 dagen kunnen worden afgenomen. In sommige gevallen kan de muis of hond nodig zijn (afhankelijk van de stof eigenschappen en verwacht gebruik van de stof). Om tot een goede diersoort keuze te komen worden gegevens uit eerder uitgevoerd onderzoek, bestaande productinformatie en gegevens uit de literatuur meegewogen.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dierproeven worden, na interne goedkeuring door de Instantie voor Dierwelzijn (IvD), uitgevoerd volgens een vooraf vastgesteld protocol. Uitvoering vindt plaats door getrainde biotechnici. De dieren worden tijdens de duur van de studie minimaal twee dan wel meerdere keren per dag gemonitord. Alle dierhandelingen worden aan de hand van de door IvD en DEC goedgekeurde procedures uitgevoerd. De continue zorg voor het welzijn van de dieren door de ervaren onderzoekers tijdens de experimenten houdt de negatieve gevolgen zo beperkt mogelijk.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	
Beoordeling achteraf	
Andere opmerkingen	

Format DEC-advies

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

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer -

2. Titel van het project Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals

3. Titel van de NTS Farmacokinetische screening van potentiele geneesmiddelen

4. Type aanvraag:
   - X nieuwe aanvraag projectvergunning
   - ☐ wijziging van vergunning met nummer

5. Contactgegevens DEC:
   - naam DEC: [redacted]
   - telefoonnummer contactpersoon: [redacted]
   - e-mailadres contactpersoon: [redacted]

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
   - ☐ ontvangen door DEC: 2-10-2017
   - ☐ aanvraag compleet: 3-10-2017
   - ☐ in vergadering besproken: 16-10-2017
   - ☐ anderszins behandeld: nvt
   - ☐ termijnonderbreking(en) van / tot: nvt
   - ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
   - ☐ aanpassing aanvraag: 12-10-2017
   - ☐ advies aan CCD: nvt (aan VGH d.d. 30-10-2017)

7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. De aanvraag is afgestemd met- en heeft instemming van de IvD.

Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest.

8. Eventueel horen van aanvrager nvt
   - Datum
   - Plaats
   - Aantal aanwezige DEC-leden
   - Aanwezige (namens) aanvrager
   - Gestelde vraag / vragen
   - Verstrekt(e) antwoord(en)
   - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

9. Correspondentie met de aanvrager
   - Datum: 10-10-2017
   - Gestelde vraag/vragen Zie 'verstrekte antwoorden'

- Datum antwoord: 12-10-2017
- Verstrekt(e) antwoord(en)

Wij begrijpen dat de aanvraag gaat om het verkrijgen en vergelijken van farmacokinetische eigenschappen van reeksen van twee of meer nieuwe stoffen waarvan geen in vivo data bekend zijn (first in vivo profile). Deze stoffen zijn alle kandidaatsgeneesmiddelen en de verzamelde DMPK gegevens zijn van belang voor selectie/deselectie van stoffen voor verdere ontwikkeling als geneesmiddel voor mensen door anderen. Het betreft een koepelaanvraag waarin de exacte aard van de stoffen en de indicatie nog niet bekend zijn. Voor de beoordeling en toetsing van deze projectaanvraag zouden wij graag nader geïnformeerd willen worden over een drietal onderwerpen.

Vraag 1. Aangegeven wordt dat de kans op adverse effecten bij de voorgestelde dierproeven klein is. Daaruit maken wij op dat deze proeven worden uitgevoerd met niet-toxische doseringen. Graag vernemen wij welke strategie wordt gevolgd voor de keuze van de dosering waarbij toxische effecten worden vermeden. Dit is van belang voor het inschatten van de ongerief classificatie.

Antwoord: De bedoeling van deze farmacokinetische studies is om farmacokinetische parameters te bepalen bij lage, therapeutische doseringen. Het is niet de bedoeling om toxische doseringen te geven of om daar kinetische gegevens over te verzamelen. Alle informatie die bekend is omtrent de mogelijke therapeutische dosering en farmacodynamische effecten (van de stoffen zelf, stofklasse of van vergelijkbare stoffen) wordt hierbij gebruikt. Dit is nu toegevoegd aan het project proposal. Echter, omdat het gaat om de eerste dosering in een dier, kan niet uitgesloten worden dat er mogelijk toch toxische effecten worden gezien. Echter, de ervaring van 5.1 lid2h leert dat dit heel zelden voorkomt.

Vraag 2. In de aanvraag is sprake van 3 species (rat, muis en hond) die voor deze proeven gebruikt kunnen worden. Kunt u nader onderbouwen waarom de keuze tot deze drie species wordt beperkt en waarop de proefdier keuze in specifieke studies wordt gebaseerd?
In dit verband vraagt het gebruik van honden voor vroege DMPK screening om bijzondere aandacht.

Antwoord: Het betreft hier screeningstudies waarbij het doel is om stoffen met elkaar te vergelijken op kinetiek eigenschappen en de beste te selecteren (of de slechtsten te deselecteren), maar niet om de exacte kinetische parameters te berekenen; hiervoor wordt de rat in principe het best model geacht, omdat er snel met een beperkt aantal dieren, in een lagere diersoort, een antwoord kan worden verkregen. Ten tweede worden PK studies meestal gedaan in het farmacodynamische diermodel, en dit betreft heel vaak rat of muis modellen. Ook worden celbiologie of biochemische assays vaak in humaan en knaagdier cellijnen gedaan. Op basis hiervan kun je zien welk knaagdier het beste overeenkomt met de mens. De farmacodynamische modellen en cellijn assays bepalen dus de keuze voor het knaagdier.

De hond kan worden gebruikt als het metabolisme tussen mens en knaagdier heel verschillend is (en de hond wel overeenkomt) of in specifieke gevallen waar een stof voor een specifiek doeleind wordt ontwikkeld (voorbeeld uit de huidige praktijk is een klant die prodrugs ontwikkeld om de orale biobeschikbaarheid en transitie over het maagdarmkanaal te vergroten; hiervoor worden honden gebruik ipv knaagdieren). De hond heeft de voorkeur boven andere niet-knaagdieren zoals konijn, minivarken of aap omdat honden minder ongerief ondervinden van dit type studie (ze zijn makkelijker hanteerbaar en laten goed bloed afnames toe) en daardoor ook voor hergebruik in aanmerking komen wat leidt tot vermindering van het aantal gebruikte proefdieren.

Vraag 3. Opvallend is de beschreven minimale groepsgrootte van 2. Kennelijk kan met dergelijk kleine proefgroepen toch gekomen worden tot een " correct determination of parameters". Kan aangegeven worden welke nauwkeurigheid van de uitkomsten wordt nagestreefd en hoe dit betrokken wordt bij het bepalen van de grootte van de proefgroepen? Deze vraag wordt ingegeven door de verwijzing naar het 'statistical design' in de bijlagen.
Antwoord: De verwijzing naar statistical designs is weggehaald uit de verschillende documenten en de tekst is op verschillende plekken aangepast. Zoals hierboven aangegeven gaat het om screeningstudies waarbij stoffen met elkaar vergeleken worden en er (de-)selectie kan plaatsvinden. Het gaat er niet om, om de exacte kinetische parameters per stof uit te rekenen. Voor het rang-ordenen van stoffen kunnen de studies met minder dieren worden uitgevoerd en is 2-4 dieren per groep voldoende (bij muizen kan het meer zijn). Hiermee kan bijvoorbeeld een onderscheid worden gemaakt tussen stoffen met lage, midden en hoge biobeschikbaarheid.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): nvt
    - Aard expertise
    - Deskundigheid expert
    - Datum verzoek
    - Strekking van het verzoek
    - Datum expert advies
    - Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.
   Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.
   Ja
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een wijziging op een bestaande vergunning.
   Zie A.4
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren?
   Ja
4. De DEC is overtuigd van de uitvoerbaarheid van het project.
   Ja
5. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.
   Een van de DEC-leden is uitgesloten van de beoordeling en toetsing vanwege betrokkenheid bij de projectaanvraag.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft *(Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld).*
   De aanvraag heeft een concrete doelstelling (zie C4) en beschrijft één enkele specifieke stap in de selectie van stoffen, die door ontwikkelaars van humane geneesmiddelen aan de aanvrager [redacted] worden aangeboden. De betreffende stoffen zijn potentiele geneesmiddelen voor de mens.

Het betreft een paraplu-aanvraag. De DEC acht dit passend omdat niet op voorhand duidelijk is welke potentiële geneesmiddelen worden aangeboden, omdat alle aangeboden reeksen stoffen op eenzelfde eigenschap worden getest en omdat het eenvoudig, op hoofdlijnen routinematig onderzoek betreft. De DEC is van oordeel dat specifieke stofinformatie voor de beoordeling van deze aanvraag niet van groot gewicht is omdat de proeven zo worden uitgevoerd dat stofeffecten op de dieren zoveel mogelijk worden vermeden.
Het voorstel bevat twee sterk gelijkende appendices die verschillen in te gebruiken diersoorten maar niet in doelstelling en aanpak. Voor elke reeks stoffen zal de proef uitgevoerd worden conform appendix 1 of 2. Deze aanvraag is daarmee in de visie van de DEC een toetsbare projectaanvraag.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Flora- en faunawet).
   nvt

3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.
   Toegepast onderzoek is aangekruist en dit sluit geheel aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld)*.
   Het directe doel is het bepalen van farmacokinetische eigenschappen, die een eerste indicatie geven van de biologische beschikbaarheid van stoffen. In een screening-opzet worden eigenschappen van meerdere stoffen met elkaar vergeleken met als doel stoffen te selecteren of te deselecteren voor verdere ontwikkeling tot geneesmiddel. De algemeen geaccepteerde gedachtegang hierbij is dat de biologische beschikbaarheid in proefdieren voorspellend is voor de biologische beschikbaarheid in de mens.
   Het uiteindelijk doel is een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de mens. Stofselectie is een cruciale stap in geneesmiddelontwikkeling en DMPK criteria zijn daarbij hoogst relevant.

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld)*
   De samenleving heeft belang bij beschikbaarheid van betere geneesmiddelen. Hier wordt een gezondheidsbelang gediend.
   Van ontwikkelaars van geneesmiddelen/aanbieders van stoffen wordt een aanmerkelijk economisch belang gediend.
   Door vroege (de)selectie van stoffen wordt het gebruik van proefdieren voor verder onderzoek beperkt, waarmee belangen van proefdieren en samenleving worden gediend.
   Van de indiener wordt een aanmerkelijk economisch belang gediend.
   Van de proefdieren worden integriteit- en welzijn waarden aangetast.

6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Zo ja, benoem deze, leg uit waarom daar sprake van kan zijn en geef aan of deze effecten afgedekt worden door specifieke wet- en regelgeving op het gebied van het omgaan met voor het milieu risicovolle stoffen of organismen.
   De DEC ziet geen redenen om aan nemen dat er bijzondere regelgeving van

toepassing is. De DEC gaat er van uit dat de vergunninghouder beschikt over alle relevante vergunningen voor het uitvoeren van dit project.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5).*
   De aanvrager heeft een lange traditie in het uitvoeren van de beschreven DMPK studies van stoffen en screeningstudies. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager in de loop der jaren voor het uitvoeren van deze projectaanvraag alle relevante deskundigheid en vaardigheid heeft opgebouwd.
   De ervaring van de onderzoeksgroep met meer complexe kinetiek studies staat niet alleen borg voor een goede uitvoering maar ook voor een goede aansluiting bij (al dan niet) wettelijk verplicht vervolgonderzoek door de geneesmiddel ontwikkelaar.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6).*
   De aanvraag betreft het verkrijgen van farmacokinetische (DMPK) gegevens van reeksen van twee of meer nieuwe stoffen waarvan geen *in vivo* data bekend zijn (*first in animal studies*). Deze stoffen zijn kandidaat geneesmiddelen en de verzamelde DMPK gegevens zijn van belang voor selectie/deselectie van stoffen voor verdere ontwikkeling als geneesmiddel voor de mens door farma bedrijven. Het gaat hierbij dus om een stap in het vroege ontwikkelingstraject van geneesmiddelen.
   De indiener van de projectaanvraag is niet de geneesmiddelontwikkelaar maar voert de beschreven screeningstudies uit voor anderen. De aanvraag betreft een paraplu-project waarin de exacte aard van de te testen stoffen nog niet bekend is.
   Hoewel de beschreven screeningstudies volgens dezelfde hoofdlijnen verlopen, wordt elke test toegesneden op de specifieke stof en vraag. Hiervoor is onder *research strategy* een procedure beschreven waarin samen met de opdracht gevende partij noodzakelijke stofgegevens en beoogde indicatie worden betrokken bij het ontwerpen van de optimale dierproef die wordt vastgelegd in een werkprotocol. Dit werkprotocol wordt voorafgaand aan de uitvoering, getoetst door de IvD. De DEC acht deze procedure deugdelijk.
   In de aanvraag worden proefopzet en primaire uitkomstparameters helder beschreven en deze sluiten naadloos aan bij de doelstelling van het project.
   De DEC is overtuigd van de goede uitvoerbaarheid van het project.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden).*
   nvt

   ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
   ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
   ☐ Dieren in/uit het wild (10f)

☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
☐ Zwerfdieren (10h)
X Hergebruik (1e, lid 2) van honden wordt in appendix 2 afdoende wetenschappelijk onderbouwd.
☐ Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
☐ Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
☐ Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.
De dieren worden gehuisvest volgens de richtlijn.
Slechts in bijzondere gevallen wordt hiervan afgeweken (bijv. solitaire huisvesting ter voorkoming van bijtincidenten of na instrumentatie, verblijf in metabole kooi in geval excreta moeten worden verzameld). Afwijkingen worden afdoende beargumenteerd in de aanvraag en zullen nader worden onderbouwd in het werkprotocol en afgestemd met de IvD.

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2)*.
De handelingen die verricht worden aan de dieren bestaan in de meeste gevallen uit het toedienen van een stof via een of meer bekende toedieningsroutes en vervolgens het afnemen van een aantal bloedmonsters ter bepaling van de (resterende) concentratie van die stof in de circulatie. Dit wordt ingeschat als mild ongerief (in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU bijlage VIII). De huisvestingscondities zijn daarbij soms afwijkend van normaal (zie vraag 10) wanneer urine en feces opgevangen moeten worden, of wanneer dieren om andere redenen tijdelijk alleen gehuisvest moeten worden (agressie, instrumentatie). Er wordt ook rekening gehouden met de situatie dat een bloedvat gecanuleerd moet worden of dat kortdurend voedseldeprivatie vereist is om de benodigde DMPK gegevens te verkrijgen. In die gevallen – van extra handelingen bovenop de stoftoediening en bloedafnames - zal het cumulatieve ongerief veelal op matig uitkomen. Dat is voorzien voor 20% van de dieren in appendix 1 & 2. Dit percentage is gebaseerd op ervaring van de afgelopen jaren. De DEC vindt dit een navolgbare schattingsgrond.

12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2). (zie bijlage I voor voorbeeld).*
Fysieke integriteit wordt aangetast door toediening van teststof, bloedafname, in sommige gevallen ook door chirurgische interventie (canulatie) of tijdelijke voedseldeprivatie.
Gedragsmatig integriteit wordt aangetast in geval van afwijkende huisvesting of instrumentatie.

13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3)*.
Er wordt verwezen naar het OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7). Deze is echter bedoeld voor 'EXPERIMENTAL ANIMALS USED IN SAFETY EVALUATION'. De DEC vraagt zich af of deze verwijzing terecht is. Het betreft immers geen TOX studies maar DMPK studies. Zij adviseert daarom specifieke humane eindpunten te beschrijven die gerelateerd zijn aan dit soort DMPK studies.
De kans dat dieren een humaan eindpunt bereiken wordt ingeschat als <1%. De DEC

acht dit realistisch omdat het standaard-technieken betreft waarmee de aanvrager veel ervaring heeft.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3)*.
Aangegeven wordt dat voorafgaande aan deze in vivo screeningstudies allerlei "andere studies" uitgevoerd worden waaronder in silico, biochemische, celbiologische en genetische studies, alvorens over te gaan naar proefdierstudies. De vroege ontwikkeling van nieuwe stoffen tot kandidaat-geneesmiddelen gebeurt tegenwoordig goeddeels zonder dierproeven. Op basis van die "andere studies" wordt informatie verkregen die voorspellend is voor het gedrag van de stof in mensen en proefdieren. Maar die voorspellende informatie moet op enig moment worden getoetst. De eerste stap daarin zijn proefdierstudies en betreft de vraag of toediening van de stof na de beoogde toedieningswijze in voldoende mate wordt opgenomen om werkzaam te kunnen zijn (biologische beschikbaarheid). De aanvrager maakt voldoende duidelijk dat dit alleen in levende dieren kan worden uitgevoerd.

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3)*.
Door de aard van vroege screeningstudies, waarbij het gaat om een eerste indicatie van de biologische beschikbaarheid, kan volstaan worden met kleine proefgroepen. Wanneer voor het meten van o.a. teststof-concentraties door de gevoeligheid van detectiemethoden een ondergrens gesteld wordt aan het benodigde bloedvolume, zijn voor muizen soms meer dieren per groep noodzakelijk. Hoewel een onderbouwing van de bandbreedte ontbreekt, acht de DEC een groepsgrootte van 2-4 voor ratten en honden passend voor dit soort onderzoek.
De belangrijkste determinant voor het gevraagde aantal dieren is het aantal testverzoeken die door de aanvrager worden verwacht. Die inschatting berust mede op ervaring van de afgelopen jaren en marktontwikkeling. De DEC acht dit een relevante grond.

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3)*.
Het project wordt uitgevoerd in overeenstemming met de vereisten van verfijning. De experimenten worden zo eenvoudig mogelijk opgezet, met zo weinig mogelijk ongerief voor de dieren. Alleen in speciale gevallen zullen aanvullende methoden zoals canulatie, voedseldeprivatie en huisvesting in metabole kooien worden toegepast. De noodzaak hiervoor zal nader worden onderbouwd in het werkprotocol en afgestemd met de IvD. Stoffen worden in zo laag mogelijk dosering gegeven. Zo wordt de kans op (ongewenste) effecten geminimaliseerd. Verder wordt opgemerkt dat de aanvrager betrokken is bij het 'Dutch 3R center' en belang hecht aan de implementatie van best practice ontwikkelingen.

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Nvt

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld).*
    Een screeningsstudie wordt uitgevoerd met dieren van één geslacht. Voor de meeste studies is de geslachtskeuze arbitrair. De DEC gaat er daarom van uit dat de geslachtskeuze bepaald zal worden door praktische overwegingen waaronder de beschikbaarheid van dieren en daarmee een bijdrage zal kunnen leveren aan beperking van dieren in voorraad gedood.

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3).*
    Dieren worden gedood in het kader van de proef vanwege het verkrijgen van bloed/weefsels voor bepaling van concentraties teststof en/of metabolieten. Dodingsmethoden zijn in overeenstemming met bijlage IV van de richtlijn. Wanneer geen stofconcentraties in weefsels bepaald moeten worden, zullen honden niet gedood worden maar kunnen worden hergebruikt.

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.
    Herplaatsing wordt niet expliciet besproken in de aanvraag, maar is onderdeel van de bedrijfscultuur van de aanvrager.

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?
    Ja, de NTS geeft een helder beeld van het hoe en waarom van de beoogde studies.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A).*
   Weegt het belang van het verkrijgen van biodistributie gegevens ten behoeve van selectie of deselectie van potentiele farmaca voor de mens op tegen de aantasting van de integriteit en welzijn van de proefdieren?

2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene

belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden).*

Voor de ontwikkelaar van geneesmiddelen is het van groot belang om dierproeven te doen die voorspellend zijn voor de werking en risico's van nieuwe geneesmiddelen in de mens. De aangevraagde screeningstudie is daar een voorbeeld van. Door deze dierproeven wordt de blootstelling van mensen aan onwerkzame of risicovolle stoffen beperkt, hetgeen door de DEC gezien wordt als een aanmerkelijk maatschappelijk belang, evenals de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Tegenover deze maatschappelijke belangen staat dat het doen van dierproeven op zich door een deel van de samenleving als moreel problematisch wordt gezien.
De aanvrager [redacted] heeft een aanmerkelijk economisch belang bij uitvoering van de beschreven dierproeven.
Van de proefdieren worden zowel de fysieke als gedragsmatige integriteit aangetast en wordt het welzijn (stress, pijn, ongemak) geschaad, zij het in geringe (80%) of matige (20%) mate.

Beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen ter preventie of behandeling van ziekten bij mensen is van groot belang. De geneesmiddelontwikkelaar produceert daartoe middels proefdiervrije technieken (chemie, in silico, celbiologie, genetics, etc) veelal reeksen van stoffen waaruit een selectie moet worden gemaakt voor verdere ontwikkeling. Selectie is een cruciale stap in het proces van ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Screening en selectie op DMPK eigenschappen is daarbij hoogst relevant. De geneesmiddelontwikkelaar besteedt die screening vaak uit aan een gespecialiseerde [redacted] zoals de aanvrager van dit project. Zonder screening en selectie staakt het ontwikkelingsproces. Tegenover deze maatschappelijke en economische belangen van verschillende partijen die gediend worden, staat de geringe tot matige aantasting van welzijns en integriteits belangen van de betrokken dieren.

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld).*

Overwegende

1. het aanmerkelijke belang van dit screeningsonderzoek naar potentiële geneesmiddelen
2. de goede kennis en kunde en jarenlange ervaring met dit onderzoek van de onderzoeker
3. de goede uitvoerbaarheid en haalbaarheid van het project
4. de afwezigheid van proefdiervrije alternatieven
5. de toezegging van de onderzoeker om dieraantallen tot een minimum te beperken
6. het belang dat de onderzoeker aan verfijning hecht
7. dat humane eindpunten weliswaar nader beschreven kunnen worden, maar dat deze slechts zelden gehaald zullen worden
8. dat honden alleen worden gebruikt als de doelstelling niet met ratten of muizen kan worden gehaald

komt de DEC unaniem tot de conclusie dat het belang van het verkrijgen van biodistributie gegevens ten behoeve van selectie of deselectie van potentiele farmaca voor de mens opweegt tegen de aantasting van de integriteit en het welzijn van de proefdieren.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
   - X De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
   - ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
     - ☐ Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
     - ☐ Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
     - ☐ Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
   - ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
     - ☐ De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
     - ☐ De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
     - ☐ De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld).*
   Het uitgebrachte advies is unaniem tot stand gekomen.

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project *(Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B)*.

   geen

7

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: 5.1 lid2h [redacted]
Cc: 5.1 lid2h [redacted]
Onderwerp: Aanhouden AVD[redacted]20173904
Datum: maandag 27 november 2017 16:14:30

Geachte 5.1 lid2e [redacted]

Op 31-10-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals." met aanvraagnummer AVD[redacted]0173904. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig
Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden
In Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 geeft u aan: In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal. Als u verwacht extra dieren nodig te hebben, kunt u dit met onderbouwing in de Bijlage Dierproeven aangeven. Mocht u meer dieren nodig hebben dan vergund, moet dit middels een wijziging bij de CCD worden aangevraagd.

Kunt u voor beide Bijlagen Dierproeven onderbouwen hoe u tot de verdeling van ongeriefsclassificatie komt; op basis waarvan schat u 20% matig ongerief en 80% licht ongerief?

In Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 geeft u bij 'Removal of hair' aan dat dit gedaan kan worden t.b.v. een operatie. Kunt u aangeven waarvoor de dieren geopereerd gaan worden?

Voor uw eigen administratie is het wellicht aan te bevelen het volgnummer voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 aan te passen; beide Bijlagen hebben nu Serial number 1.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen
Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing
De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2h
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: Info-zbo
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: FW: [External]: Originele aanvraagformulier
Datum: donderdag 23 november 2017 07:37:27

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: woensdag 22 november 2017 18:09
Aan: Info-zbo
CC: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: [External]: Originele aanvraagformulier

Geachte 5.1 lid2e

Excuus voor het feit dat wij hebben misbegrepen te kunnen volstaan met de reeds toegezonden PDF-file.

Het origineel zullen wij per omgaande aan u doen toekomen.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e
5.1 lid2e

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

From: Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]
Sent: woensdag 22 november 2017 14:37
To: 5.1 lid2e
Cc: 5.1 lid2e
Subject: [External]: Originele aanvraagformulier

Geachte heren,
Tot op heden hebben wij nog niet het originele aanvraagformulier met de natte handtekening van u mogen ontvangen.
Betreft: AV5.1 lid2h20173904.
Deze aanvraag heeft u ingediend op 31 oktober 2017.
Vriendelijk vragen wij u om die alsnog aan ons toe te sturen aangezien het termijn verstreken is.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

Namens,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl
.....
Bezuidenhoutseweg 73 | 2594 AC | Den Haag
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

9

Van: 5.1 lid2e
Aan: info@zbo-ccd.nl
Cc: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 20173904
Datum: maandag 27 november 2017 16:27:37
Bijlagen: image001.jpg
image002.jpg
image003.jpg
image004.jpg

Geachte 5.1 lid2e ,
Wij hebben onderstaand bericht in goede orde ontvangen en zullen snel voor verduidelijking van onderstaande punten in de aanvraag zorgen.
Kind regards
5.1 lid2e

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

From: info@zbo-ccd.nl [mailto:info@zbo-ccd.nl]
Sent: Monday, November 27, 2017 16:14
To: 5.1 lid2e

7

Subject: [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 20173904
Geachte 5.1 lid2e ,

Op 31-10-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals." met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20173904. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig
Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden
In Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 geeft u aan: In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal. Als u verwacht extra dieren nodig te hebben, kunt u dit met onderbouwing in de Bijlage Dierproeven aangeven. Mocht u meer dieren nodig hebben dan vergund, moet dit middels een wijziging bij de CCD worden aangevraagd.

Kunt u voor beide Bijlagen Dierproeven onderbouwen hoe u tot de verdeling van ongeriefsclassificatie komt; op basis waarvan schat u 20% matig ongerief en 80% licht ongerief?

In Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 geeft u bij 'Removal of hair' aan dat dit gedaan kan worden t.b.v. een operatie. Kunt u aangeven waarvoor de dieren geopereerd gaan worden?

Voor uw eigen administratie is het wellicht aan te bevelen het volgnummer voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 aan te passen; beide Bijlagen hebben nu Serial number 1.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen
Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing
De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

10

Van: 5.1 lid2e
Aan: info@zbo-ccd.nl
Cc: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 0173904
Datum: maandag 4 december 2017 17:36:33
Bijlagen: AVD 5.1 lid2h 0173904-Final Appendix 1-PK screening in rodents-crdb2-II_CCD.docx
AVD 0173904-Final Appendix 2-PK screening in dogs-crdb2-II_CCD.docx
AVD 0173904-Beantwoording vragen van de CCD - 4dec2017.docx

Geachte 5.1 lid2e
Graag zenden wij u hierbij onze reactie op uw bericht van 27 november j.l.
Naast de beantwoording (als gegeven in file AVD 5.1 lid2h 20173904-Beantwoording vragen van de CCD-4dec2017) vindt u een weerslag van de aanpassingen in de herziene Appendici 1 en2 (AVD 5.1 lid2h 20173904-Final Appendix 1-PK screening in rodents-crdb2-II CCD en AVD 5.1 lid2h 20173904-Final Appendix 2-PK screening in dogs-crdb2-II CCD).
Wij zien het oordeel van de CCD gaarne tegemoet.
Met vriendelijke groet,
5.1 lid2e

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

info@zbo-ccd.nl [mailto:info@zbo-ccd.nl]
Sent: maandag 27 november 2017 16:14
To: 5.1 lid2e
Cc:
Subject: [External]: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 20173904
Geachte 5.1 lid2e

7

Op 31-10-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals." met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 20173904. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig
Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden
In Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 geeft u aan: In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal. Als u verwacht extra dieren nodig te hebben, kunt u dit met onderbouwing in de Bijlage Dierproeven aangeven. Mocht u meer dieren nodig hebben dan vergund, moet dit middels een wijziging bij de CCD worden aangevraagd.

Kunt u voor beide Bijlagen Dierproeven onderbouwen hoe u tot de verdeling van ongeriefsclassificatie komt; op basis waarvan schat u 20% matig ongerief en 80% licht ongerief?

In Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 geeft u bij 'Removal of hair' aan dat dit gedaan kan worden

t.b.v. een operatie. Kunt u aangeven waarvoor de dieren geopereerd gaan worden?

Voor uw eigen administratie is het wellicht aan te bevelen het volgnummer voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 aan te passen; beide Bijlagen hebben nu Serial number 1.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen
Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing
De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

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

Onduidelijkheden

In Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 geeft u aan: In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal. Als u verwacht extra dieren nodig te hebben, kunt u dit met onderbouwing in de Bijlage Dierproeven aangeven. Mocht u meer dieren nodig hebben dan vergund, moet dit middels een wijziging bij de CCD worden aangevraagd.

Bedoeld wordt hier dat het mogelijk kan zijn dat er binnen een studie meer dieren nodig zijn (vanwege onverwachte effecten), echter zonder daarbij het maximum aantal dieren uit Tabel 1 te overschrijden. Dit zal geverifieerd worden door de Animal Welfare Body. Het woord amendement is ongelukkig gekozen. De tekst wordt als volgt vervangen:

> In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle, however without exceeding the number of animals mentioned in Table 1. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal. This will be verified by the Animal Welfare Body.

Kunt u voor beide Bijlagen Dierproeven onderbouwen hoe u tot de verdeling van ongeriefsclassificatie komt; op basis waarvan schat u 20% matig ongerief en 80% licht ongerief?

Het geschatte ongerief is gebaseerd op de dierhandelingen. In de meeste gevallen zal het in een PK studie gaan om handelingen met een licht ongerief (wegen, doseren, bloedafnames). In sommige gevallen zullen het handelingen zijn met matig ongerief (metabolismekooi voor urine, anesthesie, soms aantal bloedafnames afhankelijk van species) of kunnen mogelijke stofeffecten aanleiding geven tot matig ongerief. Deze verdeling komt overeen met onze ervaring met deze studies in de afgelopen vijf jaar.

In Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 geeft u bij 'Removal of hair' aan dat dit gedaan kan worden t.b.v. een operatie. Kunt u aangeven waarvoor de dieren geopereerd gaan worden?

Dit is abusievelijk opgenomen in de bijlage; non-rodents worden niet geopereerd. De tekst is verwijderd.

Voor uw eigen administratie is het wellicht aan te bevelen het volgnummer voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 aan te passen; beide Bijlagen hebben nu Serial number 1.

Inderdaad lijkt ons dit beter en is gecorrigeerd in Serial number 2 (ipv 1).

Centrale Commissie Dierproeven

12

Advies aan CCD

Datum 22 november 2017
Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20173904

Instelling: 5.1 lid2h
Onderzoeker: 5.1 lid2e
Project: Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals.
Aanvraagnummer: AVD20173904
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

1

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

Proces 2	De aanvraag is inclusief DEC-advies ontvangen. Het secretariaat heeft geen aanvullende vragen gesteld.			
Naam proef	**Diersoort**	**Stam**	**Aantal dieren**	**Herkomst**
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents				
	Ratten (Rattus norvegicus)		3.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Muizen (Mus musculus)		1.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
3.4.4 3 harmacokinetic screening in dogs				
	Honden (Canis familiaris) 4 5		75	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

De huisvesting van de dieren is anders dan volgens bijlage III (citaat):
Bijlage Dierproeven 3.4.4.1: Male mice, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be single-housed in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible. In addition, for collection of excreta animals will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 24h. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU.

Bijlage Dierproeven 3.4.4.2: Animals with dermal/topical applications will be single-housed in order to prevent damage to the dermal application and cross-contamination with test substance. Animals will have visual, auditory

Overzicht van op[redacted]rkingen bij 12. Interne AdviesNotaCCD[redacted].pdf

Pagina: 1

Nummer: 1 Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:03:42 +01'00'

In bijlage 1 beschrijven ze:

In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal.

Waarom zou dit een wijziging zijn? Dat lijkt mij niet nodig. Dit zou ik laten aanpassen anders zijn ze verplicht om dit steeds te gaan melden/ wijzigen.....of zie ik iets over het hoofd?

Nummer: 2 Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 22-11-2017 13:41:08 +01'00'

De DEC geeft in C13 aan dat ze eigenlijk de heps specifieker moeten beschrijven. Maar dat er maar zo weinig dieren humaan eindpunt zullen bereiken. Moeten we de aanvrager nog vragen te specificeren?

Nummer: 3 Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:05:05 +01'00'

Serienummer laten aanpassen, zodat voor de IvD de handhaving/communicatie eenvoudiger is.

Nummer: 4 Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:06:03 +01'00'

Ze gaan van rat/muis direct naar de hond. Hebben ze beschreven waarom andere diersoorten hier niet bruikbaar voor zijn? Honden zijn in de wet van een speciale categorie, dus wel even goed laten onderbouwen waarom bijvoorbeeld konijn/minipig dan ook niet gebruikt kan wordne.

Nummer: 5 Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:12:27 +01'00'

O, dat staat dus in het DEC advies.

and olfactorial contact where possible. In addition, for collection of excreta animals will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 24h. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents / Ratten (Rattus norvegicus): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. 1
- 3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents / Muizen (Mus musculus): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs / Honden (Canis familiaris): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. Usually one sex is used for screening PK studies, since they are used as a screening tool and not for providing definitive pharmacokinetic characterizations. Unless test substance characteristics warrant the need for a specific sex, there is no sex preference for this type of study and either sex can be used.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. In het project worden honden gebruikt. Het gebruik van honden ligt maatschappelijk gevoelig.

2 DEC advies

DEC-advies	citaten: Hergebruik van honden wordt in appendix 2 afdoende wetenschappelijk onderbouwd. De dieren worden gehuisvest volgens de richtlijn. Slechts in bijzondere gevallen wordt hiervan afgeweken (bijv. solitaire huisvesting ter voorkoming van bijtincidenten of na instrumentatie, verblijf in metabole kooi in geval excreta moeten worden verzameld). Afwijkingen worden afdoende beargumenteerd in de aanvraag en zullen nader worden onderbouwd in het werkprotocol en afgestemd met de IvD. Herplaatsing wordt niet expliciet besproken in de aanvraag, maar is onderdeel van de bedrijfscultuur van de aanvrager. Ethische afweging van de DEC: citaat: 1. Weegt het belang van het verkrijgen van biodistributie gegevens ten behoeve van selectie of deselectie van potentiele farmaca voor de mens op tegen de aantasting van de integriteit en welzijn van de proefdieren? 2. Voor de ontwikkelaar van geneesmiddelen is het van groot belang om

Pagina: 2

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:08:04 +01'00'

ik zou wel effe toevoegen: Usually one sex is used for screening PK studies, since they are used as a screening tool and not for providing definitive pharmacokinetic characterizations. Unless test substance characteristics warrant the need for a specific sex, there is no sex preference for this type of study and either sex can be used.

Om aan te geven dat ze wel 1 sex per studie gebruiken.

dierproeven te doen die voorspellend zijn voor de werking en risico's van nieuwe geneesmiddelen in de mens. De aangevraagde screeningstudie is daar een voorbeeld van. Door deze dierproeven wordt de blootstelling van mensen aan onwerkzame of risicovolle stoffen beperkt, hetgeen door de DEC gezien wordt als een aanmerkelijk maatschappelijk belang, evenals de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Tegenover deze maatschappelijke belangen staat dat het doen van dierproeven op zich door een deel van de samenleving als moreel problematisch wordt gezien.
De aanvrager [redacted] heeft een aanmerkelijk economisch belang bij uitvoering van de beschreven dierproeven.
Van de proefdieren worden zowel de fysieke als gedragsmatige integriteit aangetast en wordt het welzijn (stress, pijn, ongemak) geschaad, zij het in geringe (80%) of matige (20%) mate.
Beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen ter preventie of behandeling van ziekten bij mensen is van groot belang. De geneesmiddelontwikkelaar produceert daartoe middels proefdiervrije technieken (chemie, in silico, celbiologie, genetics, etc) veelal reeksen van stoffen waaruit een selectie moet worden gemaakt voor verdere ontwikkeling. Selectie is een cruciale stap in het proces van ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Screening en selectie op DMPK eigenschappen is daarbij hoogst relevant. De geneesmiddelontwikkelaar besteedt die screening vaak uit aan een gespecialiseerde [redacted] zoals de aanvrager van dit project. Zonder screening en selectie staakt het ontwikkelingsproces. Tegenover deze maatschappelijke en economische belangen van verschillende partijen die gediend worden, staat de geringe tot matige aantasting van welzijns en integriteits belangen van de betrokken dieren.

3. Overwegende
1. het aanmerkelijke belang van dit screeningsonderzoek naar potentiële geneesmiddelen
2. de goede kennis en kunde en jarenlange ervaring met dit onderzoek van de onderzoeker
3. de goede uitvoerbaarheid en haalbaarheid van het project
4. de afwezigheid van proefdiervrije alternatieven
5. de toezegging van de onderzoeker om dieraantallen tot een minimum te beperken
6. het belang dat de onderzoeker aan verfijning hecht
7. dat humane eindpunten weliswaar nader beschreven kunnen worden, maar dat deze slechts zelden gehaald zullen worden
8. dat honden alleen worden gebruikt als de doelstelling niet met ratten of muizen kan worden gehaald
komt de DEC unaniem tot de conclusie dat het belang van het verkrijgen

	van biodistributie gegevens ten behoeve van selectie of deselectie van potentiele farmaca voor de mens opweegt tegen de aantasting van de integriteit en het welzijn van de proefdieren. De DEC heeft extern advies ingewonnen bij - de aanvrager is om aanvullingen gevraagd Dit betrof de strategie voor de keuze van de dosering; onderbouwing voor de gekozen diersoorten; onderbouwing voor het aantal honden per studie. De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag. Het DEC advies is Positief Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
	Er zijn DEC leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag vanwege onafhankelijkheid of onpartijdigheid. Een van de DEC-leden is uitgesloten van de beoordeling en toetsing vanwege betrokkenheid bij de projectaanvraag.
Het DEC advies is volledig en kan als grondslag dienen voor het besluit. De gestelde vragen en ontvangen antwoorden zijn volledig weergegeven.	

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling Doelstelling	citaat: The objective of this project is to (de-)select preclinical candidates based on their PK profile in rat, or mouse and/or dog. This will enable and support drug design programs for the development of test substances (pharmacological and biological entities) to be used for treatment of human diseases. The program of work defined under this project proposal will take place early in the discovery stage (i.e. pre-clinical candidate selection and improvement). The aim of these first in-vivo studies is to establish bio-availability of test substances via determination of pharmacokinetic parameters (Cmax and AUC in plasma/blood and/or tissues and/or excreta) and based on this (de-)select compounds for further development and/or to select the most optimal route, dose level or formulation.

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	citaat: The principal benefit of the project is the provision of data to facilitate decisions on selecting the optimal test substance, route and dose of test substances to which humans will eventually be exposed as part of a treatment for a specific disease. The information derived from these studies will also be used to preclude unsuitable candidates from further development. For these purposes, the use of animals to develop future effective and safe treatments of human diseases is considered socially relevant. In addition, performing screening studies will reduce the use of animals in the later-stage development process.
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	Het belang is voldoende uitgewerkt.
Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	De DEC geeft aan: De aanvrager heeft een lange traditie in het uitvoeren van de beschreven DMPK studies van stoffen en screeningstudies. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager in de loop der jaren voor het uitvoeren van deze projectaanvraag alle relevante deskundigheid en vaardigheid heeft opgebouwd. De ervaring van de onderzoeksgroep met meer complexe kinetiek studies staat niet alleen borg voor een goede uitvoering maar ook voor een goede aansluiting bij (al dan niet) wettelijk verplicht vervolgonderzoek door de geneesmiddel ontwikkelaar. Het secretariaat heeft geen reden te twijfelen aan de kwaliteit van de aanvragers en het onderzoek.

3V's

Vervanging	
	3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents: citaat: Before [1] ing the first in-vivo screenings, a lot of data are already available from by in silico studies and in vitro experiments. A typical screening cascade within Drug Discovery will include design and synthesis by computer-aided drug discovery (CADD) and calculation of physicochemical properties (clogP, logD, MW), functional biological screens (e.g receptor binding, efficacy and selectivity screens) and in-vitro DMPK assays (permeability, microsomal metabolism, solubility). However, so far, no alternatives are available for the described DMPK studies. For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.
	3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: citaat: Before starting the first in-vivo screenings, a lot of data are already available from by in silico studies and in vitro experiments. A typical screening cascade within Drug Discovery will include design and synthesis by computer-aided drug discovery (CADD) and calculation of physicochemical properties (clogP, logD, MW), functional biological screens (e.g receptor binding, efficacy and selectivity screens) and in-vitro DMPK assays (permeability, microsomal metabolism, solubility). However, so far, no alternatives are available for the described DMPK studies. For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.

Pagina: 6

Nummer: 1 Auteur: 5.1.1id2e Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:15:08 +01'00'

staat er ergens iets wat de aanvrager eraan doet om deze informatie ook echt te hebben alvorens ze instemmen met uitvoeren van een in vivo proef?

Verminderen	
	3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents: citaat: The minimal number of animals used in a screening study is based upon common practice for blood sampling. Studies are designed to obtain maximum data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to rank-order compounds based on pharmacokinetic parameters. As mentioned above, study designs are further refined, to identify the optimum animal number to achieve study objectives. Based upon the conducted screening studies described in this appendix, future efficacy, pharmacological and toxicological studies can be designed with the lowest number of animals and with (in principle) no adverse effects with the selected test-substances in the optimal dose.
	3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: citaat: The minimal number of animals used in the screening study is such that maximum data from the smallest number of animals can be obtained. Also to save animals, a cross over study design is used and animals may be used for one or more subsequent studies. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to rank-order compounds based on pharmacokinetic parameters. As mentioned above, study designs are refined, identifying the optimum animal number to achieve study objectives. Based upon the conducted screening studies described in this appendix, future efficacy, pharmacological and toxicological studies can be designed with the lowest number of animals and with (in principle) no or limited adverse effects with the selected test-substances in the optimal dose.

Verfijnen	
	3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents: citaat: Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items and shelters for rodents) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices. Measures are in place to minimise animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages can be avoided. The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.
	3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: citaat: Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices. Measures are in place to minimize animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages will be avoided. The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents: 1	
Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents:	
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: In PK studies, the discomfort in most cases will be mild. After a proper wash out period (at least 2 weeks) and recovery from blood sampling and if the maximally experienced discomfort is not more than moderate, dogs can be re-used again for other studies.	

Pagina: 8

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 24-11-2017 15:15:58 +01'00'

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents	HEP: < 1%	Animals showing pain, distress or discomfort which is considered not transient in nature or is likely to become more severe, will be killed for humane reasons, based on OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7).
Ratten (Rattus norvegicus)	Ongerief: 20,0% Matig 80,0% Licht	
Muizen (Mus musculus)	Ongerief: 20,0% Matig 80,0% Licht	
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs	HEP: < 1%	Animals showing pain, distress or discomfort which is considered not transient in nature or is likely to become more severe, will be killed for humane reasons, based on OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7).
Honden (Canis familiaris)	Ongerief: 20,0% Matig 80,0% Licht	

5 Samenvatting

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief en de humane eindpunten om tot een oordeel te kunnen komen.

In dit project worden dieren soms niet volgens bijlage III gehuisvest, maar individueel. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd. Het secretariaat volgt het DEC-advies hierin.

Dieren worden in sommige gevallen gedeprive[illegible] an voedsel en water. De

Pagina: 9

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:18:52 +01'00'

ik vind de onderverdeling matigjes uitgelegd. Waarschijnlijk zijn de dieren die ind gehuisvest worden en/of een operatie ondergaan matig ongerief. Ze beschrijven alleen ook niet wanneer ze kiezen voor de canule en wanneer niet. Is dat van belang? Even overleggen.

Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:34:04 +01'00'

doen ze ook operaties in honden? waarom dan? (ze beschrijven bij removal of hair dat ze dit doen ter voorbereiding op operatie...

Nummer: 3 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:20:30 +01'00'

is ook onderbouwd waarom dit nodig is?

DEC heeft dit meegenomen in haar ethische afweging. Ook het gebruik van honden terwijl dit niet het doeldier is, heeft de DEC meegewogen.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning
Het Secretariaat volgt het DEC-advies.
Het Secretariaat adviseert dit project toe te wijzen.
Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022.

Ter informatie
Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

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

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

Pagina: 10

Nummer: 1 Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:19:53 +01'00'

Ze hebben in aanvraag [redacted] bijlage 3 ook ADME studies beschreven, die hier wel erg op lijken. Nu is het hier geen wettelijk vereist onderzoek, en is in een meer verke de fase van de ontwikkeling van de teststoffen. Ik zou dat nog wel even in samenvatting benoemen.

Nummer: 2 Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 24-11-2017 15:21:03 +01'00'

en onderbouwd waarom deze diersoort nodig is.

Centrale Commissie Dierproeven

13

Advies aan CCD

Datum 27 november 2017

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20173904

Instelling:	5.1 lid2h [redacted]
Onderzoeker:	5.1 lid2e [redacted]
Project:	Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals.
Aanvraagnummer:	AVD20173904
Betreft:	Nieuwe aanvraag
Categorieën:	Translationeel of toegepast onderzoek

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

Proces	De aanvraag is inclusief DEC-advies ontvangen. Het secretariaat heeft de volgende vragen gesteld: In Bijlage Dierproeven 3.4.4.1 geeft u aan: In case of unexpected adverse effects, additional animals may be required, either as addition or replacement using a lower dose of test substance or an alternative vehicle. This will be verified by the Animal Welfare Body and may imply an amendment to the project. In case of death of an animal(s), which is not related to the test substance or treatment procedures, this animal(s) may be replaced by a spare animal. Als u verwacht extra dieren nodig te hebben, kunt u dit met onderbouwing in de Bijlage Dierproeven aangeven. Mocht u meer dieren nodig hebben dan vergund, moet dit middels een wijziging bij de CCD worden aangevraagd. Kunt u voor beide Bijlagen Dierproeven onderbouwen hoe u tot de verdeling van ongeriefsclassificatie komt; op basis waarvan schat u 20% matig ongerief en 80% licht ongerief? In Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 geeft u bij 'Removal of hair' aan dat dit gedaan kan worden t.b.v. een operatie. Kunt u aangeven waarvoor de dieren geopereerd gaan worden?

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents				
	Ratten (Rattus norvegicus)		3.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Muizen (Mus musculus)		1.000	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs				
	Honden (Canis familiaris)		75	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

De huisvesting van de dieren is anders dan volgens bijlage III (citaat):
Bijlage Dierproeven 3.4.4.1: Male mice, surgically-instrumented animals and animals with dermal/topical applications will be single-housed in order to prevent fighting and/or damage to the instrumentation or dermal application. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible. In addition, for collection of excreta animals will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 24h. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU.

Bijlage Dierproeven 3.4.4.2: Animals with dermal/topical applications will be single-housed in order to prevent damage to the dermal application and cross-contamination with test substance. Animals will have visual, auditory and olfactorial contact where possible. In addition, for collection of excreta animals will be single-housed in metabolism cages for a maximum of 24h. Other housing and care conditions will be in accordance with Directive 2010/63/EU.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents / Ratten (Rattus norvegicus): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. Usually one sex is used for screening PK studies, since they are used as a screening tool and not for providing definitive pharmacokinetic characterizations. Unless test substance characteristics warrant the need for a specific sex, there is no sex preference for this type of study and either sex can be used.
- 3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents / Muizen (Mus musculus): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. Usually one sex is used for screening PK studies, since they are used as a screening tool and not for providing definitive pharmacokinetic characterizations. Unless test substance characteristics warrant the need for a specific sex, there is no sex preference for this type of study and either sex can be used.
- 3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs / Honden (Canis familiaris): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. Usually one sex is used for screening PK studies, since they are used as a screening tool and not

for providing definitive pharmacokinetic characterizations. Unless test substance characteristics warrant the need for a specific sex, there is no sex preference for this type of study and either sex can be used.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. In het project worden honden gebruikt. Het gebruik van honden ligt maatschappelijk gevoelig.

2 DEC advies

DEC-advies	citaten: Hergebruik van honden wordt in appendix 2 afdoende wetenschappelijk onderbouwd. De dieren worden gehuisvest volgens de richtlijn. Slechts in bijzondere gevallen wordt hiervan afgeweken (bijv. solitaire huisvesting ter voorkoming van bijtincidenten of na instrumentatie, verblijf in metabole kooi in geval excreta moeten worden verzameld). Afwijkingen worden afdoende beargumenteerd in de aanvraag en zullen nader worden onderbouwd in het werkprotocol en afgestemd met de IvD. Herplaatsing wordt niet expliciet besproken in de aanvraag, maar is onderdeel van de bedrijfscultuur van de aanvrager. Ethische afweging van de DEC: citaat: 1. Weegt het belang van het verkrijgen van biodistributie gegevens ten behoeve van selectie of deselectie van potentiele farmaca voor de mens op tegen de aantasting van de integriteit en welzijn van de proefdieren? 2. Voor de ontwikkelaar van geneesmiddelen is het van groot belang om dierproeven te doen die voorspellend zijn voor de werking en risico's van nieuwe geneesmiddelen in de mens. De aangevraagde screeningstudie is daar een voorbeeld van. Door deze dierproeven wordt de blootstelling van mensen aan onwerkzame of risicovolle stoffen beperkt, hetgeen door de DEC gezien wordt als een aanmerkelijk maatschappelijk belang, evenals de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Tegenover deze maatschappelijke belangen staat dat het doen van dierproeven op zich door een deel van de samenleving als moreel problematisch wordt gezien. De aanvrager 5.1 lid2h een aanmerkelijk economisch belang bij uitvoering van de beschreven dierproeven. Van de proefdieren worden zowel de fysieke als gedragsmatige integriteit aangetast en wordt het welzijn (stress, pijn, ongemak) geschaad, zij het

in geringe (80%) of matige (20%) mate.
Beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen ter preventie of behandeling van ziekten bij mensen is van groot belang. De geneesmiddelontwikkelaar produceert daartoe middels proefdiervrije technieken (chemie, in silico, celbiologie, genetics, etc) veelal reeksen van stoffen waaruit een selectie moet worden gemaakt voor verdere ontwikkeling. Selectie is een cruciale stap in het proces van ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Screening en selectie op DMPK eigenschappen is daarbij hoogst relevant. De geneesmiddelontwikkelaar besteedt die screening vaak uit aan een gespecialiseerde [redacted] zoals de aanvrager van dit project. Zonder screening en selectie staakt het ontwikkelingsproces. Tegenover deze maatschappelijke en economische belangen van verschillende partijen die gediend worden, staat de geringe tot matige aantasting van welzijns en integriteits belangen van de betrokken dieren.

3. Overwegende
1. het aanmerkelijke belang van dit screeningsonderzoek naar potentiële geneesmiddelen
2. de goede kennis en kunde en jarenlange ervaring met dit onderzoek van de onderzoeker
3. de goede uitvoerbaarheid en haalbaarheid van het project
4. de afwezigheid van proefdiervrije alternatieven
5. de toezegging van de onderzoeker om dieraantallen tot een minimum te beperken
6. het belang dat de onderzoeker aan verfijning hecht
7. dat humane eindpunten weliswaar nader beschreven kunnen worden, maar dat deze slechts zelden gehaald zullen worden
8. dat honden alleen worden gebruikt als de doelstelling niet met ratten of muizen kan worden gehaald
komt de DEC unaniem tot de conclusie dat het belang van het verkrijgen van biodistributie gegevens ten behoeve van selectie of deselectie van potentiele farmaca voor de mens opweegt tegen de aantasting van de integriteit en het welzijn van de proefdieren.

De DEC heeft extern advies ingewonnen bij
- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd
Dit betrof de strategie voor de keuze van de dosering; onderbouwing voor de gekozen diersoorten; onderbouwing voor het aantal honden per studie.
De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

Het DEC advies is Positief

	Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
	Er zijn DEC leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag vanwege onafhankelijkheid of onpartijdigheid. Een van de DEC-leden is uitgesloten van de beoordeling en toetsing vanwege betrokkenheid bij de projectaanvraag.
Het DEC advies is volledig en kan als grondslag dienen voor het besluit. De gestelde vragen en ontvangen antwoorden zijn volledig weergegeven.	

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling Doelstelling	citaat: The objective of this project is to (de-)select preclinical candidates based on their PK profile in rat, or mouse and/or dog. This will enable and support drug design programs for the development of test substances (pharmacological and biological entities) to be used for treatment of human diseases. The program of work defined under this project proposal will take place early in the discovery stage (i.e. pre-clinical candidate selection and improvement). The aim of these first in-vivo studies is to establish bio-availability of test substances via determination of pharmacokinetic parameters (Cmax and AUC in plasma/blood and/or tissues and/or excreta) and based on this (de-)select compounds for further development and/or to select the most optimal route, dose level or formulation.
Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	citaat: The principal benefit of the project is the provision of data to facilitate decisions on selecting the optimal test substance, route and dose of test substances to which humans will eventually be exposed as part of a treatment for a specific disease. The information derived from these studies will also be used to preclude unsuitable candidates from further development. For these purposes, the use of animals to develop future effective and safe treatments of human diseases is considered socially relevant. In addition, performing screening studies will reduce the use of animals in the later-stage development process.
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	Het belang is voldoende uitgewerkt.

Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	De DEC geeft aan: De aanvrager heeft een lange traditie in het uitvoeren van de beschreven DMPK studies van stoffen en screeningstudies. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager in de loop der jaren voor het uitvoeren van deze projectaanvraag alle relevante deskundigheid en vaardigheid heeft opgebouwd. De ervaring van de onderzoeksgroep met meer complexe kinetiek studies staat niet alleen borg voor een goede uitvoering maar ook voor een goede aansluiting bij (al dan niet) wettelijk verplicht vervolgonderzoek door de geneesmiddel ontwikkelaar. Het secretariaat heeft geen reden te twijfelen aan de kwaliteit van de aanvragers en het onderzoek.

3V's

Vervanging	
	3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents: citaat: Before starting the first in-vivo screenings, a lot of data are already available from by in silico studies and in vitro experiments. A typical screening cascade within Drug Discovery will include design and synthesis by computer-aided drug discovery (CADD) and calculation of physicochemical properties (clogP, logD, MW), functional biological screens (e.g receptor binding, efficacy and selectivity screens) and in-vitro DMPK assays (permeability, microsomal metabolism, solubility). However, so far, no alternatives are available for the described DMPK studies. For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.
	3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: citaat: Before starting the first in-vivo screenings, a lot of data are already available from by in silico studies and in vitro experiments. A typical screening cascade within Drug Discovery will include design and synthesis by computer-aided drug discovery (CADD) and calculation of physicochemical properties (clogP, logD, MW), functional biological screens (e.g receptor binding, efficacy and selectivity screens) and in-vitro DMPK assays (permeability, microsomal metabolism, solubility). However, so far, no alternatives are available for the described DMPK studies. For meaningful and reliable evaluation of compound kinetics, the target physiological systems must be intact, with complete neural and humoral controls modulating any responses. In vitro and ex-vivo test systems in isolation are inadequate for comprehensive determination of kinetics.

Verminderen	
	3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents: citaat: The minimal number of animals used in a screening study is based upon common practice for blood sampling. Studies are designed to obtain maximum data from the smallest number of animals. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to rank-order compounds based on pharmacokinetic parameters. As mentioned above, study designs are further refined, to identify the optimum animal number to achieve study objectives. Based upon the conducted screening studies described in this appendix, future efficacy, pharmacological and toxicological studies can be designed with the lowest number of animals and with (in principle) no adverse effects with the selected test-substances in the optimal dose.
	3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: citaat: The minimal number of animals used in the screening study is such that maximum data from the smallest number of animals can be obtained. Also to save animals, a cross over study design is used and animals may be used for one or more subsequent studies. In general, the number of animals used in each study is considered to be the minimum needed to rank-order compounds based on pharmacokinetic parameters. As mentioned above, study designs are refined, identifying the optimum animal number to achieve study objectives. Based upon the conducted screening studies described in this appendix, future efficacy, pharmacological and toxicological studies can be designed with the lowest number of animals and with (in principle) no or limited adverse effects with the selected test-substances in the optimal dose.

Verfijnen	
	3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents: citaat: Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items and shelters for rodents) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices. Measures are in place to minimise animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages can be avoided. The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.
	3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: citaat: Animal welfare is of utmost importance and Good Surgical Practice will be observed for any animal undergoing surgical procedures. In addition, care is taken to provide as much environmental enrichment as possible (e.g. play items) and the company has working parties that regularly test and evaluate environmental enrichment items or practices. Measures are in place to minimize animal suffering, the results of each study influencing the design and dose-selection in subsequent related studies. This allows progressive characterization of adverse effects so that unnecessary testing or use of inappropriate dosages will be avoided. The involvement of experienced and qualified (art. 13f2a and b) animal care staff occurs at an early stage, so that advice can be given on implementation of the 3Rs and any appropriate refinements are being implemented.
Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents:	
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs: In PK studies, the discomfort in most cases will be mild. After a proper wash out period (at least 2 weeks) and recovery from blood sampling and if the maximally experienced discomfort is not more than moderate, dogs can be re-used again for other studies.	

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents	HEP: < 1%	Animals showing pain, distress or discomfort which is considered not transient in nature or is likely to become more severe, will be killed for humane reasons, based on OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7).
Ratten (Rattus norvegicus)	Ongerief: 20,0% Matig 80,0% Licht	
Muizen (Mus musculus)	Ongerief: 20,0% Matig 80,0% Licht	
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs	HEP: < 1%	Animals showing pain, distress or discomfort which is considered not transient in nature or is likely to become more severe, will be killed for humane reasons, based on OECD guidance document on humane endpoints (ENV/JM/MONO/ 2000/7).
Honden (Canis familiaris)	Ongerief: 20,0% Matig 80,0% Licht	

5 Samenvatting

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief en de humane eindpunten om tot een oordeel te kunnen komen.

In dit project worden dieren soms niet volgens bijlage III gehuisvest, maar individueel. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd. Het secretariaat volgt het DEC-advies hierin.

Dieren worden in sommige gevallen gedepriveerd van voedsel en water. De

DEC heeft dit meegenomen in haar ethische afweging. Ook het gebruik van honden terwijl dit niet het doeldier is, heeft de DEC meegewogen. Beide punten zijn voldoende onderbouwd; het secretariaat volgt het DEC-advies.

Deze instelling heeft recent een vergunning ontvangen waarbij sprake is van ADME en DMPK studies. Dit betreft echter een andere fase van de ontwikkeling van de teststoffen.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning
Het Secretariaat volgt het DEC-advies.
Het Secretariaat adviseert dit project toe te wijzen.
Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022.

Ter informatie
Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

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

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

Centrale Commissie Dierproeven

14

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

5.1 lid2h [redacted]
5.1 lid2e [redacted]
5.1 lid2h [redacted]

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
AVD[redacted]20173904
Bijlagen
1

Datum 14 december 2017
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [redacted]

Op 31 oktober 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals." met aanvraagnummer AVD[redacted]20173904. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing
Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022.
De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Aanvullende opmerkingen
De CCD verwacht dat er optimaal gebruik gemaakt wordt van modelling voorafgaand aan de in dit project genoemde experimenten.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie
Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie (DEC) [redacted] gevoegd. Dit advies is ontvangen op 31 oktober 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Het advies van de DEC is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Datum:
14 december 2017
Aanvraagnummer:
AVD[redacted]20173904

Nadere vragen aanvrager
Op 27 november 2017 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op eventueel extra benodigde dieren in geval van onvoorziene effecten, op basis waarvan het ongerief ingeschat is en of het verwijderen van haar nodig is voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.2. Uw antwoord is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen
Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

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

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).

Datum:
14 december 2017
Aanvraagnummer:
AVD[redacted]20173904

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2h

Ir. J.F.M. Daemen
Algemeen Secretaris

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

Centrale Commissie Dierproeven

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: 5.1 lid2h

Adres: 5.1 lid2h

Postcode en plaats: 5.1 lid2h

Deelnemersnummer: 5.1 lid2h

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022, voor het project "Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals." met aanvraagnummer AV5.1 lid2h 20173904, volgens advies van Dierexperimentencommissie 5.1 lid2h .
De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is 5.1 lid2e
Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 31 oktober 2017
2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
   a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 31 oktober 2017;
   b Bijlagen dierproeven
      - 3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents, zoals ontvangen op 4 december 2017;
      - 3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs, zoals ontvangen op 4 december 2017;
   c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 31 oktober 2017;
   d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 31 oktober 2017
   e De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 4 december 2017.

Naam proef	**Diersoort/ Stam**	**Aantal dieren**	**Ernst**
3.4.4.1 Pharmacokinetic screening in rodents			
	Ratten (Rattus norvegicus)	3.000	20,0% Matig 80,0% Licht
	Muizen (Mus musculus)	1.000	20,0% Matig 80,0% Licht
3.4.4.2 Pharmacokinetic screening in dogs			
	Honden (Canis familiaris)	75	20,0% Matig 80,0% Licht

Ter informatie
Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

Aanvraagnummer:
AVD[redacted]20173904

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Centrale Commissie Dierproeven

Aanvraagnummer:
AVD[redacted]20173904

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen
Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.
Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

Verzorging
De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.
In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.
Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

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

Aanvraagnummer:
AVD[redacted]20173904

kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef
Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.
Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.
Uit artikel 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.
In artikel 13c is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Levensloopdossier
Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primaat moet volgens artikel 15a van de wet een levensloopdossier bijgehouden worden.

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: 5.1 lid2h [redacted]
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD[redacted]20173904
Datum: vrijdag 22 december 2017 13:38:44

Geachte 5.1 lid2h [redacted],

Op 31-10-2017 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Pharmacokinetic screening of pharmaceuticals.' met aanvraagnummer AVD[redacted]20173904.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. Dit betrof het eventueel extra benodigde dieren in geval van onvoorziene effecten, op basis waarvan het ongerief ingeschat is en of het verwijderen van haar nodig is voor Bijlage Dierproeven 3.4.4.2.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e [redacted]
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl