

Inventaris Wob-verzoek W21-03									
		wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.	Aanvraagdossier 602-3	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	AVD602-3 aanvraagformulier wijziging 9 aug 2017				x		x	x	
2	AVD602-3 aanvraagformulier wijziging 9 aug 2017 met datum stempel				x		x	x	
3	Projectvoorstel				x			x	
4	Bijlage 8 wijziging				x			x	
5	NTS publicatie + wijziging	x							
6	DEC-advies 9 aug 2017				x		x	x	
7	E-mail-wisseling vraag aan aanvrager 1				x		x	x	
8	E-mail-wisseling vraag aan aanvrager 2				x		x	x	
9	E-mail-wisseling vraag aan DEC 1				x		x	x	
10	E-mail-wisseling vraag aan DEC 2				x		x	x	
11	Beslissing aanvraag 29 aug 2016				x		x	x	



## 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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl) of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in <b>10.2.g</b>
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie <b>10.2.g</b>
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde Dr. <b>10.2.e</b>
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	KvK-nummer <b>10.2.g</b>
		Straat en huisnummer <b>10.2.g</b>
		Postbus <b>10.2.g</b>
		Postcode en plaats <b>10.2.g</b>
		IBAN <b>10.2.g</b>
		Tenaamstelling van het rekeningnummer <b>10.2.g</b>
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <b>10.2.e</b>
		Functie <b>10.2.e</b>
		Afdeling <b>10.2.e</b>
		Telefoonnummer <b>10.2.e</b>
		E-mailadres <b>10.2.e</b>
		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <b>10.2.e</b>
		Functie <b>10.2.e</b>
		Afdeling <b>10.2.e</b>
		Telefoonnummer <b>10.2.e</b>
		E-mailadres <b>10.2.e</b>

## 4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

Nieuwe aanvraag Projectvergunning Lege

Wijziging € 568 Lege

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

Via een eenmalige incasso

Na ontvangst van de factuur

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

## 5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

Projectvoorstel

Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

Melding Machtiging

Bijlage 8 bij vergunning 504002016602

## 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 gehulsvest 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 Dr. 10.2.e

Functie Voorzitter IvD

Plaats 10.2.g

Datum 09 - 08 - 2017

Handtekening

10.2.e

602-3 wje.



### 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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl) of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

16 AUG. 2017

#### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	10.2.g
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	10.2.g
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	10.2.e
		KvK-nummer	
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	10.2.g
		Postbus	
		Postcode en plaats	
		IBAN	
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	10.2.e
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

Dhr.  Mw.

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

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

- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het Ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag
<input type="checkbox"/> Nee

## 2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

<input type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
<input checked="" type="checkbox"/> Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn Vul uw vergunde projectnummer <input type="text" value="10.2.02016602"/> In en ga verder met vraag 2.2
<input type="checkbox"/> Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn Vul uw vergunde projectnummer <input type="text"/> In en ga verder met vraag 2.3

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

<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3

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

<input checked="" type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
<input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

## 3 Over uw project

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

Startdatum	<input type="text"/>
Einddatum	<input type="text"/>

- 3.2 Wat is de titel van het project?

<input type="text"/>
----------------------

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

<input type="text"/>
----------------------

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

Naam DEC	<input type="text"/>
Postadres	<input type="text"/>
E-mailadres	<input type="text"/>

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?  Nieuwe aanvraag Projectvergunning Lege
- Wijziging € 568 Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

## 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- Bijlage 8 bij vergunning 10.2.g2016602

## 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag

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

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden 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 10.2.e

Functie Voorzitter IvD

Plaats 10.2.g

Datum 09 - 08 - 2017

Handtekening 10.2.e



## 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](http://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'.

10.2.g

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

1.3 Provide the title of the project.

Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products.

### 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
- 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

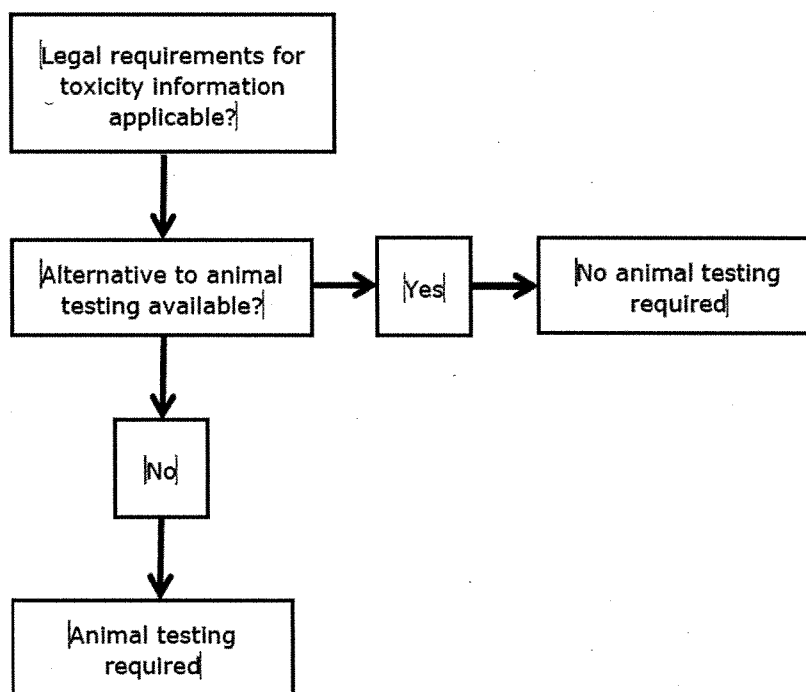
#### 3.1 Background

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.

World-wide industrial manufacture and industrial/consumer use, result in human and animal exposure to industrial chemicals, pharmaceuticals, vaccines and foods/feeds. The (inter)national community is responsible for safeguarding that such exposure is safe to humans, animals and the environment. To guarantee this safety, international legislation is in place and, on legal grounds, international authorities require information on safe manufacture and use of chemicals, pharmaceuticals and foods/feeds. Several international legal and scientific bodies and committees determine which information is needed to declare a product safe. Often no validated and authority approved alternatives are available and animal testing remains the only way to obtain the required information.



In order to register new products, industry is obliged to provide toxicity information to regulatory authorities. In cases where no alternatives exist, animal testing is required. The requested animal studies in this project application are all designed to support legally mandatory information requirements for which alternative testing is not available.

The *in vivo* research requested in this project application complies to the following connecting elements, by which the fulfillment of the legal information requirements can be verified:

1. The legal requirements for animal toxicological research are laid down in specific (inter)national Laws and Regulations, all having the same goal: generation of hazard information and subsequent hazard assessment of substances;



2. Technical Guidelines are in place to define a framework in which the technical, scientific and quality standards are guaranteed and secured for the *in vivo* testing;

3. The study design in the study plan reflects an interpretation of elements 1 and 2 and ensures the proper and specific detailed description of the research question, conforming to the relevant Technical Guideline and legal framework.

Taken together, these three elements form a verifiable unit for the animal studies requested under this project.

*An extensive list of applicable Technical Guidelines for toxicological studies with laboratory animals, is available on the websites of: International Conference of Harmonisation (ICH), Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), European Commission (EC), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), United States Environmental Protection Agency (EPA), World Health Organisation (WHO) and others. See also the specific Technical Guidelines listed in each of the Appendices.*

### **3.2 Purpose**

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

- If the project is focussed 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 contribute to safe exposure of humans, animals and the environment to a wide range of substances, e.g. chemicals, biocides, plant protection products, pharmaceuticals, vaccines, foods/feeds and other substances.

For this purpose, animal studies may be required which will provide the required hazard information that is essential for accurate risk assessment. Hazard and risk of a substance will be assessed and described in the registration dossier. Regulating this risk to an acceptable level will ensure the safe production and use of substances (inter)nationally.

In general, registration dossiers are the result of multi-staged projects that will take several years to complete. Each animal study will be strategically chosen to produce the most relevant and informative registration dossier for the aforementioned classes of substances. In the process of dossier formation, changes in the overall research plan cannot be avoided. New insights based on results of the previous research will often call for a different testing approach, including changes in animal testing. Ultimately, each reliable animal study will represent an indispensable part of such a registration dossier and, unless all required hazard information is already available from alternative sources, the objective of this project cannot be achieved without animal testing.

### **3.3 Relevance**

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

Animal research is carried out for the protection of humans, animals and the environment. World-wide, a continuous flow of existing, improved or new products are put on the market and used. It must be ensured that these products as well as the substances they are made of, are safe for humans, animals and the environment. Therefore, legislation has been put in place to ensure (within each jurisdiction) that the safety criteria are met.

The in vivo studies requested in this project are relevant contributions to safe products and will support, based on observed toxicity, any regulatory and corporate decisions related to market approval and safe use of the product in society.

The toxicological information generated is used to support risk assessment and to facilitate the (continuation of) development of new pharmaceuticals, vaccines, plant protection products, food/feed (ingredients) and industrial chemicals, thereby contributing to their safe use. The social importance is increasingly taken into account when considering testing new and existing substances on animals. The information derived from these experiments may be used to remove unsuitable candidates from development, remove unsuitable existing compounds from the market or prevent unsuitable new products to enter the market, once they have shown to pose an unacceptable risk. The information may also be used to replace existing hazardous substances on the market by less hazardous ones. The use of toxicological information from animal testing for these purposes is considered socially beneficial.

For medicinal substances, this ultimately contributes to safe products and innovations, which improve the medical health and quality of life of humans and/or animals. For industrial and household chemicals and food/feed (ingredients), it contributes to their safe handling, transport, use and consumption. For crop protection products this translates to better targeted products, which safeguard and improve the yields of our food supply, or reduce the impact upon ecosystems and environmental pollution.

### **3.4 Research strategy**

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

Before a study is started, the legal need for such an animal study is evaluated. Occasionally, international agreements with respect to responsible care for safety issues, may warrant the conduct of in vivo toxicological research. This evaluation will be done with the customer in an early stage of the study request.

For each new regulatory-driven animal test, the information outlined in the table below will be checked and verified.

**Table 1.** Information required for determining study type and study design of regulatory-driven toxicity and pharmaco-toxicokinetic testing

Information	Example	Importance of information
1. What is the identity of the substance?	e.g. CAS number, structural formula etc.	Essential
2. Which information on the phys-chem properties of the substance is available?	e.g. vapour pressure, water solubility etc.	Desirable
3. What is the intended use of the substance?	e.g. new pharmaceutical application, food ingredient, stabilizer in paint etc.	Essential
4. What is the most relevant route of exposure?	e.g. oral, dermal, parenteral, inhalation etc.	Essential
5. Under which jurisdiction(s) is authorization of the substance required?	e.g. USA, European Union, China, Korea etc.	Essential
6. Which legislation is applicable?	e.g. TSCA, REACH, BPR etc.	Essential
7. What is the yearly production or import tonnage?	e.g. REACH	Essential (for REACH)
8. In which stage/phase is the product development?	e.g. pre-clinical phase, clinical phase 3, test-proposal approved by REACH-authorities etc.	Essential
9. Is the content of the requested toxicological information/studies described under the applicable jurisdiction/legislation(s)?	e.g. a 90-day repeated dose toxicity study for a Novel Food dossier; 14-day repeated-dose toxicity study for a single-dose phase-1 clinical trial etc.	Essential
10. Is other toxicological or pharmacological information already available?	e.g. <i>in vitro</i> studies, short-term <i>in vivo</i> studies, pharmaco-toxicokinetics etc.	Desirable
11. Confirmation that alternatives to animal testing are not available?		Essential
12. Which Technical Guideline is required?	e.g. OECD 412, OECD 417, OPPTS.870.3100 etc.	Essential
13. Is the request for information on specific toxicological endpoints or target organs?	e.g. OECD 412 on lung cell proliferation to obtain supportive information on carcinogenic potential; OECD 413 on prolonged inflammatory local changes due to inhalation of poorly soluble particles etc.	Essential
14. Which animal species/strain is most relevant?	e.g. rat (rodent), rabbit (non-rodent) etc.	Essential
15. Combination of studies possible?	e.g. combination of <i>in vivo</i> genotox or toxicokinetics with repeated-dose toxicity etc.	Desirable
16. Preliminary/additional studies or additional groups needed?	e.g. palatability, dose-range finding, feasibility, recovery studies etc. or additional control groups or reference substances for comparing toxicity etc.	Essential

Based on the information in table 1, the most appropriate study design, duration and end-points are determined, in order to fill the information gap in the registration dossier. Generally, the studies are designed to obtain a maximum amount of data from the smallest number of animals, provided the

scientific validity remains intact. In general, the number of animals used for each study is considered to be the minimum needed to satisfy statistical criteria.

Each study is managed by a Study Director (SD), an experienced scientist responsible for the overall conduct of the study. The SD works closely together with the customer, contributing scientists, technicians (and the project leader). The Animal Welfare Body (AWB) and the Designated Veterinarian (DV) are consulted on issues of animal welfare. For most studies a 'pre-study briefing' is performed by the SD to ensure awareness/understanding of the study objectives and design by the animal technicians and technical staff. During the study, any adverse effects of concern will be discussed by the SD with all relevant personnel, to ensure that the severity is minimized in line with achieving study objectives.

### Anticipated number of animals

The total number of animals is estimated based on recommendations in applicable Technical Guidelines (except for screening or feasibility studies), commonly accepted group sizes and anticipated number of studies. An estimate of the total number of animals required for this project (over a 5-year period), specified for the 8 appendices is given in the table below.

**Table 2.** Estimate of the total number of animals required for this project

	Animal species	Rat	Mouse	Rabbit	Guinea pig	Dog	Mini pig	Goat	Chicken	Fish	Cow
Appendix 1	General toxicity	9000	2250	450	360	120	120				
Appendix 2	Reproductive toxicity	25000	5800								
Appendix 3	Prenatal developmental toxicity	25500	1700	3000							
Appendix 4	In vivo genotoxicity	1700	500								
Appendix 5	In vivo ADME / DMPK	1000	2500	100		24	250				
Appendix 6	Metabolism and residue studies							20	275	150	24
Appendix 7	Dermal absorption	1700									
Appendix 8	<b>Batch release and control testing for Glatiramer Acetate Injection</b>		1500								
<b>Total</b>		<b>63900</b>	<b>14250</b>	<b>3550</b>	<b>360</b>	<b>144</b>	<b>370</b>	<b>20</b>	<b>275</b>	<b>150</b>	<b>24</b>

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.

This project consists of 8 components that are detailed in the following Appendices 'Description Animal Procedures':

Appendix 1 – General toxicology

Appendix 2 – Reproductive and developmental toxicology

Appendix 3 – Prenatal developmental toxicology

Appendix 4 – *In vivo* genotoxicity

Appendix 5 – *In vivo* Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) / Drug Metabolism and Pharmacokinetics (DMPK)

Appendix 6 – Metabolism and residue studies

Appendix 7 – Dermal Absorption

Appendix 8 - Batch release and control testing for Glatiramer Acetate Injection

The information that is obtained from the questions in Table 1 (Section 3.4.1) will lead to determination of:

1. Substance Identity
  - A unique identifier for the chemical or biological identity of the test substance is determined at this stage.
2. Intended use of the substance
  - The intended use of the substance co-determines the applicable legislation(s).
3. Most relevant route of exposure
4. The most relevant route of human 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 of the testing. If such a sub-optimal route is chosen, it will be ensured that the study remains valid for its intended use. Sometimes multiple routes of exposure are relevant. For example, for pharmaceuticals two different routes of exposure may be required: the intended human route and a parenteral route (e.g. intravenous application).
5. Applicable jurisdiction(s)
  - In most cases the jurisdictions of USA, European Union and Japan will apply. However, no other jurisdictions are considered exempt. Moreover, multiple jurisdictions may apply for the same information requirements. At this stage, the applicable jurisdictions will be determined, most often in consultation with the customer who is requesting the research.
6. Applicable legislation(s)
  - In most cases the legislations of USA, European Union and Japan will apply. However, no legislations of other countries are considered exempt. Moreover, multiple legislations may apply for the same information requirements. At this stage, a general distinction between food/feed, chemical and pharma legislation is made and the applicable legislation will be

determined, most often in consultation with the customer who is requesting the research. Updates/changes in these legislations will be regularly checked and implemented.

7. Yearly production or import tonnage
  - e.g. for REACH, the yearly production or import tonnage of a substance determines the legal information requirements, including those on toxicology.
8. Stage of product development
  - Different stages of product development may require different legal information requirements.
9. Legally required study type(s)
  - Different legislations may require different study types or study durations for the same legal information requirement. At this stage, the type of study or study package is selected from one or more of the 7 appendices. For example, at this point a reproduction developmental study is selected from Appendix 1 or an ADME/DMPK study is selected from Appendix 5.
10. Availability of other toxicological or pharmacological information
  - At this stage it is checked that the study is not duplicated. However, sometimes duplication is justified, for example because of updated Technical Guidelines or GLP (Good Laboratory Practice) requirements. Moreover, at this stage the available information is used to help drafting an optimal study design.
11. Availability of alternatives to animal testing
  - For those parts of the regulatory-driven toxicity studies, where authority approved alternatives are available and accepted by the appropriate jurisdiction (e.g. Isolated Chicken Eye (ICE) test or *in vitro* skin absorption test), these will be used. However, for the larger part of the regulatory-driven toxicity studies, no authority approved-alternatives are available as alternative for the animal testing.
12. Applicable Technical Guideline(s)
  - At this stage, the required study types are detailed into their standard study design by following the applicable Technical Guidelines (TG). Each ultimate study design will be an interpretation of the TG and may vary with respect to animal number and use, also depending on the applicability of points 12-16 below. Updates/changes in the TG will be regularly checked and implemented and the title, version and year of publication of the TG will always be included in the study plan.
13. Applicability of endpoint or organ specific testing
  - Sometimes study designs are limited to only a part of the Technical Guideline, for example when specific research into target organ toxicity or mechanisms of toxicity is required. Usually these studies are supplementary to existing toxicity information, but are usually crucial for the registration dossier. At this stage, the scope of the study is determined.
14. Laboratory animal species/strain
  - At this stage the most relevant or most informative animal species is selected. Rodents or non-rodents may be required. For example, for general toxicity studies rodents (rat or

mouse) may be selected. The choice may depend e.g. on the preference for the species used in previous testing (comparability of the studies), species-specific properties (e.g. pharmacological responsiveness in one species or strain, warranting the toxicity testing in the same species). Sometimes, multiple species are required, e.g. for pharmaceuticals.

15. Possibility of combining studies

- At this stage it is evaluated whether studies can be combined, without compromising the scientific validity (e.g. combining *in vivo* genotoxicity testing with general toxicity testing).

16. Necessity of preliminary/additional studies or groups

At this stage it is determined whether preliminary studies (e.g. dose range finding or palatability studies), additional studies (e.g. toxicokinetic studies) or additional groups are needed (e.g. in case of comparative studies using reference substances, positive control groups or in case of unusually steep dose-effect relationships).

---

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.

---

Toxicological animal studies in this project, are part of regulatory testing programs to enable and support the safety evaluation of medicinal products, chemicals, plant protection products, biocides, food/feed (ingredients) and other substances. The project facilitates safe product development and/or contributes to regulatory and corporate decisions on e.g. refinement of the development strategy, (dis)continuation of development of candidate pharmaceuticals, clinical trial approval or market authorization for new medicines, industrial chemicals, foodstuffs and other substances or articles to which humans, animals or the environment will be exposed. The information generated is used to support risk assessment and development programs and to facilitate the development of new products to be safe, functional and effective.

The testing described in each of the Appendices, as such or in combination, forms a coherent part of the regulatory test program, as defined in Table 1 of Section 3.4.1 and by the steps described in Section 3.4.2.

Regular (e.g. yearly) feedback to the CCD regarding the animal use within this project will specify the numbers and types of studies performed within each applicable jurisdiction/legal framework and including the applied Technical Guidelines, in line with the yearly registration for the NVWA.

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	General toxicology
2	Reproductive and developmental toxicology
3	Prenatal developmental toxicology
4	<i>In vivo</i> genotoxicity
5	<i>In vivo</i> Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) / Drug Metabolism and Pharmacokinetics (DMPK)
6	Metabolism and residue studies
7	Dermal Absorption
8	Batch release and control testing for Glatiramer Acetate Injection
9	-
10	-





## 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](http://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'.

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

10.2.g

Serial number	Type of animal procedure
8	Batch release and control testing for Glatiramer Acetate Injection

*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.

As described in Appendix 5, ADME/DMPK studies provide information on amongst others efficacy and include studies performed according to ICH S6 Guidelines: Preclinical safety evaluation of Biotechnology-derived pharmaceuticals. This guideline is intended "to recommend a basic framework for the clinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals".

Section 2.1.2 Biological activity, states the following:

"Assessment of the biological properties constitutes an equally essential step in establishing a complete characterization profile. An important property is the biological activity that describes the specific ability or capacity of a product to achieve a defined biological effect. A valid biological assay to measure the biological activity should be provided by the manufacturer. Examples of procedures used to measure biological activity include:

- Animal-based biological assays, which measure an organism's biological response to the product (*which is the goal of this proposal and the only accepted by the FDA to test bioequivalence of Glatiramer batches*);
- Cell culture-based biological assays, which measure biochemical or physiological response at the cellular level;
- Biochemical assays, which measure biological activities such as enzymatic reaction rates or biological responses induced by immunological interactions. "

In addition, section "4.1.4 Potency" states the following:

"A relevant, validated potency assay (section 2.1.2) should be part of the specifications for a biotechnological or biological drug substance and/or drug product. When an appropriate potency assay is used for the drug product (section 4.2.4), an alternative method (physicochemical and/or biological) may suffice for quantitative assessment at the drug substance stage. In some cases, the measurement of specific activity may provide additional useful information."

Recently, a more specific guidance has appeared (Draft Guidance on Glatiramer Acetate Injection) which "provides recommendations for the development of generic product of glatiramer acetate injection". According to this guideline, four criteria should be used to demonstrate active ingredient pharmaceutical sameness.

1. Equivalence of fundamental reaction scheme
2. Equivalence of physicochemical properties including compositions
3. Equivalence of structural signatures for polymerization and depolymerization
4. **Equivalence of biological assay results.** This last point is the scope of this amendment.

In Appendix 5 description under B, The animals, the following is described: *In some rare cases the use of a specific disease model is required to establish ADME/PK/TK.*

In this amendment, the use of such a specific disease model is described, namely: the mouse model for Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) to demonstrate bioequivalence between different batches of the drug Copaxone and generic products of glatiramer acetate, used in patients with Multiple Sclerosis. The AWB considers this an amendment, because the disease model is induced rather than innate, and the cumulative discomfort of the animal model itself may exceed moderate, which was the set limit of discomfort described in appendix 5. Appendix 8 should therefore be considered to be a further elaboration of a specific situation as mentioned in Appendix 5.

#### General design:

The goal of these studies is to demonstrate bioequivalence between different batches of glatiramer acetate. Glatiramer acetate is a systemically acting substance and is a random polymer consisting of a number of small molecules such as lysine, alanine, tyrosine and glutamic acid. The relationships between these small molecules may vary and it may have implications for their *in vivo* effects. In order to bring new batches of Glatiramer acetate in the market, it has to be demonstrated that they are bioequivalent in comparison to a commercially available batch of Copaxone (comparator), and this can only be proved in *in vivo* studies. The protocol currently used was once submitted to the FDA and approved, therefore, in order to be able to bring new batches of Glatiramer acetate to the market, every single batch has to be tested according to this protocol, which also implies that the same animal model (*e.g.* species, gender, supplier) is used.

To induce the disease, mice are immunized subcutaneously, and subsequently treated with one of the batches of Glatiramer acetate, a negative and/or a positive control. During disease progression clinical signs are scored both as a primary outcome parameter and to ensure that disease does not progress beyond severe discomfort. After a 28 days, mice are euthanized. In some occasions, for example when dose confirmation is needed, terminal blood will be obtained.

---

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

The EAE disease is induced as follows:

EAE will be induced by immunization with synthetic myelin peptide or protein homogenate in an emulsion with PBS complete Freund's Adjuvant which contains *M. tuberculosis* H37RA. In total, a volume of

---

emulsion (approx. 200 µl) is administered subcutaneously, distributed over 4 sites, on the flanks. In order to break the blood-brain barrier into the mice and activate the immune system, on day 1 and day 3, after immunization, heat-killed *Bordetella pertussis* organisms or Pertussis Toxin is intravenously administered (approx. 200 µl)

GROUP (and animal number)	Treatment	Time or Frequency	Discomf ort score	SEXE
E 12 per group	Experimental Autoimmun Encephalomyelitis (EAE)	1x	Max. 4	♀
	SC dosing (immunization for EAE)	1x		
	EAE scoring (Clinical signs)	Max 28x		
	Body weight	Max 28x		
	Intravenous administration of heat inactivated <i>B.pertussis</i> or Pertussis Toxine	2x		
	End blood sampling via the tail vein or the orbita	1x		

## B. The animals

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

Female SJL mice are used in the study. For the already approved protocols from the FDA, 12 animals will be used per group, since this is the minimal number used in order to have enough sensitivity in power for the measured parameter (maximal EAE score). Based on a validation study performed, using 12 animals per group, we may expect a 59% reduction of EAE score of the glatiramer batch versus the vehicle, with a power of 76%.

In addition, the study will only will be considered valid if the sensitivity of the assay has been demonstrated by:

1. Proving that the incidence of EAE is observed at least in 66% of the animals from the vehicle group.
2. Proving that the EAE score of the animals treated with the reference batch is significantly lower than the EAE score from the animals from the vehicle group.

From this validation study it was concluded that in case the study is considered not valid, the study should be repeated in two different locations: in the same lab and in a new lab.

Therefore, in order to increase the probability that the study is considered valid, two negative control groups (which do not receive Glatiramer acetate or copaxone) and two positive control groups (which will receive copaxone or a batch Glatiramer acetate already commercially approved) will be included in the study (by using 24 animals per group, the power increases up to 95%). Two groups of negative control and two groups of positive control mice are needed in order to have enough power in the study.

In addition to these four groups, one extra group per batch to be tested will be included in the study.

## 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 of animals.

##### Replacement and reduction

According to the "draft Guidance on Glatiramer Acetate Injection", the following criteria should be used to demonstrate that a new batch of glatiramer acetate is qualitatively and quantitatively the same in terms of active and inactive ingredients are the reference listed drug (e.g. copaxone).

1. Equivalence of fundamental reaction scheme
2. Equivalence of physicochemical properties including compositions
3. Equivalence of structural signatures for polymerization and depolymerization
4. **Equivalence of biological assay results.** This last point is the scope of this amendment.

In order to test the first three criteria, *in vitro* studies have been developed and validated. However, for the last criteria, no *in vitro* method has yet been approved. Currently, together with an external client, the validation of an ex-vivo model is being tested. However, this ex-vivo model has not yet been approved by the FDA. Therefore, the performance of an *in vivo* study is mandatory in order to be able to bring new batches of Glatiramer acetate to the market.

##### Refinement

Drinking bottles with long nipples will be used in order to facilitate the access to the drinking water. In addition, from day 9 (day from which a score >2.5 can be expected), loose feed pellets and hydrogel will be placed in the cage.

Animals will subcutaneously receive up to 0.5 mL of physiological salt twice daily if the disease score is  $\geq 2.5$ .

### 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.

These studies are inherently repetitive in nature. Prior to release to the market, each batch needs to be tested. Once released, batches need to be controlled at set time points to ensure continued effectivity of the active compound.

### 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.

### 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.

Pain control is contrary to the test.

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

### I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

The development of EAE will result in clinical manifestations, which will be scored according to the table described below:

Clinical manifestations	score
<i>no disease</i>	0
<i>tail paresis or partial paralysis</i>	0.5
<i>complete tail paralysis</i>	1
<i>partial limb weakness with partial tail paralysis</i>	1.5
<i>paraparesis: limb weakness and tail paralysis</i>	2
<i>partial limb paralysis</i>	2.5
<i>complete hind- or front limb paralysis</i>	3
<i>Paraplegia</i>	3.5
<i>quadriplegia, moribund</i>	4
<i>death due to EAE</i>	5

In the last 12 studies performed in Zeist (involving more than 1500 animals) the incidence of the different EAE scores have been found (these percentages are calculated including all animals from the study):

EAE score	Discomfort	Incidence (%)
0	2	0-5
0.5	2	10-30
1	3	10-30
1.5	3	10-40
2	3	10-15
2.5	4	5
3	4	1
>3.5	4	0

Explain why these effects may emerge.

These clinical manifestations are the result of the EAE development.

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

Hydrogel and food is provided on the bottom of the cage and animals will subcutaneously receive up to 0.5 mL of physiological salt twice daily if the disease score is  $\geq 2.5$ .

#### 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 will be evaluated once a day (mostly in the morning) regarding the disease development and recovery. Disease is expressed in a "disability scale" of 0 (= not ill) to 5 (= death). If a score of 3.5 (= paraplegia) is found, these animals will be scored again later in the day. If the score remains 3.5, the animals will be euthanized. However, in case the animals show a rapid recovery during the day (measured by a reduction in the score), they will be kept in the study.

Indicate the likely incidence.

The chance to have to apply a humane endpoint is very low (estimated on <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').

Procedures and effects <sup>1</sup>	Frequency <sup>2</sup>	Group(s) <sup>3</sup>	Expected discomfort level <sup>4</sup>
Immunization (sc)	1x	All	3
I.v. administration of <i>B.pertussis</i> or Pertussis Toxin	2x	All	2
Daily body weights	28 days	All	2
Development EAE	*	All	3-4
Score clinical manifestations	max 28 days	All	2
Euthanasia	1x	All	2
Blood sampling via tail vein or orbita at the end of the study (CO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> )	1x/ 1 min	All	2

**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.

The animals will be euthanized as soon as the data needed for the study have been collected (i.e. 28 days after immunization) to avoid disease progression any further than necessary.

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.

Yes



## 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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Richtlijngedreven toxicologisch onderzoek
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Wetgeving, toxicologie

## 2 Categorie van het project

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

## 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Over de hele wereld worden door fabrikanten nieuwe producten (geneesmiddelen, voedingsmiddelen en chemische producten) geproduceerd. Internationale regelgeving bepaalt dat de veiligheid van deze producten uitgebreid moet zijn getest voor mens, dier en milieu. Het doel van deze testen is het vaststellen van de schadelijkheid van een product en daarmee te bepalen of het product voldoende veilig is.</p> <p>Het vergaren van informatie om conclusies te kunnen trekken omtrent veiligheid van nieuwe producten vereist in de meeste gevallen proefdier onderzoek omdat gevalideerde alternatieven niet bestaan of niet de juiste informatie kunnen geven.</p>
---	--



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

De richtlijn gedreven dierproeven die worden uitgevoerd geven de benodigde informatie om te bepalen of een nieuw product nadelige gevolgen zou kunnen hebben voor mens, dier en milieu. Het is dus van groot belang dat het veiligheidsprofiel van nieuwe producten is onderzocht.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Zoals in de technische richtlijnen staat aangegeven zal afhankelijk van de toepassing van het product het geschikte dier worden gekozen. In de meeste gevallen zal er onderzoek worden gedaan in de rat, muis en konijn. In veel mindere mate zullen ook andere diersoorten gebruikt worden.

Afhankelijk van de richtlijn, de beschikbare informatie over de schadelijkheid van een product en de onderzoeksvraag, wordt vastgesteld welke diersoort en hoeveel dieren zullen worden gebruikt in de dierproef. Over een periode van 5 jaar zullen ongeveer 83000 dieren worden gebruikt. De verdeling over de verschillende diersoorten staat hieronder weergegeven in een tabel.

	Rat	Muis	Konijn	Cavia	Hond	Minivarken	Geit	Kip	Vis	Koe
<b>Total</b>	63900	14250	3550	360	144	370	20	275	150	24

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

Omdat onderzoek wordt gedaan naar de nog onbekende effecten van producten kan het voorkomen dat de te testen producten bovenmatig schadelijke effecten veroorzaken, wat ongerief kan veroorzaken in het proefdier. Daarnaast kan, als gevolg van sommige biotechnische handelingen ook een zekere mate van ongerief ontstaan.

In specifieke gevallen is het noodzakelijk een ziektemodel te gebruiken. In dat geval ondervinden de dieren ook ongerief van het ziek worden.

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

De meeste proeven in de aanvraag hebben licht of matig ongerief als gevolg van biotechnische handelingen, zoals bloedafname. Het ongerief als gevolg van nadelige effecten van te testen stoffen of het gebruik van ziektemodellen zal slechts in een beperkt aantal studies en bij enkele dieren (1-4%) kunnen leiden tot ernstig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden gedood om onderzoek te kunnen doen naar de effecten van een te testen product op de organen en weefsel, zodat (eventuele) schadelijke effecten van de stof kunnen worden vastgesteld.

## 4 Drie V's

4.1 **Vervanging**  
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig

In het algemeen zijn studies naar de nadelige effecten een verplicht onderdeel bij het kunnen registreren van een nieuw geneesmiddel,

is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

voedingsmiddel of chemisch product. Op punten waar de richtlijnen proefdier vrije testen of combinaties van studies toestaan, zullen deze worden uitgevoerd voor registratie doeleinden. In de meeste richtlijnen worden momenteel echter geen geschikte alternatieve, proefdier vrije testen genoemd.

#### 4.2 **Vermindering**

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

De benodigde veiligheidstesten worden voorgeschreven door de richtlijnen. In het algemeen worden hierin de blootstellingsduur en het aantal dieren dat blootgesteld dient te worden beschreven. In principe wordt de kortste blootstellingsduur gekozen en het laagste aantal bloot te stellen dieren, tenzij er een wetenschappelijk onderbouwde reden is om dit niet te doen.

Waar mogelijk zullen studies zoveel mogelijk gecombineerd worden zodat minder dieren blootgesteld hoeven te worden.

#### 4.3 **Verfijning**

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

De te gebruiken diersoort hangt af van de van toepassing zijnde richtlijn. In het algemeen worden de rat, muis en konijn gebruikt. Er kunnen wetenschappelijke redenen zijn om te kiezen voor een andere diersoort (doeldier).

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Het ongerief van dieren wordt verminderd door zoveel mogelijk ernstige reacties op een te testen stof te voorkomen. Dit wordt gedaan door relevante informatie te bestuderen om een goede inschatting te kunnen maken van de dosering voordat een project begint. Als er geen of niet voldoende informatie beschikbaar is zal er met een beperkt aantal dieren een doseringsstudie worden gedaan.

Daarnaast worden alle dieren dagelijks twee keer gemonitord, ook in het weekend door goed getraind personeel. Als er bij dieren ernstig ongerief wordt waargenomen dan wordt het dier uit de studie gehaald. Op deze manier wordt het ongerief altijd zo veel mogelijk beperkt. In de praktijk zal een beperkt aantal dieren (<1%) hierdoor voortijdig uit de studie worden gehaald.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

---

Andere opmerkingen

---

**Advies DEC 10.2.g bij wijziging**

Voor dit advies heeft de DEC 10.2.g het formulier verkort.

**A. Algemene gegevens over de procedure**

1. Aanvraagnummer :
2. Titel van het project : Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products
3. Titel van de NTS : Richtlijngedreven toxicologisch onderzoek

## 4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning  
 wijziging van vergunning met nummer : 10.2.g 2016602

## 5. Contactgegevens DEC.

Naam DEC: DEC 10.2.g

Telefoonnummer contactpersoon: 10.2.e

E-mailadres contactpersoon: 10.2.e

## 6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ontvangen door DEC: 23-5-2017  
 aanvraag compleet:  
 in vergadering besproken: 7-6-2017  
 anderszins behandeld:  
 termijnonderbreking(en) van / tot : van 8-6-17 (vragen) tot 24-7-17 (antwoorden)  
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:  
 aanpassing aanvraag: 24-7-2017 > de aanvrager heeft besloten een bijlage toe te voegen en de bestaande bijlagen ongemoeid te laten.  
 advies aan CCD: 9-8-2017

7. De aanvraag is afgestemd met de IvD en deze is hiermee akkoord.

## 8. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

## 9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 8-6-17

- Datum antwoord: 24-7-17
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
- Gestelde vragen en antwoorden:

*Om een goede ethische afweging te maken hebben we nog wat extra informatie nodig. We verzoeken u te reageren op de volgende vragen en opmerkingen en de antwoorden duidelijk zichtbaar te verwerken in een herziene bijlage en de NTS.*

*After consultation with the AWB, we decided to include the information of this amendment as a new appendix of the main application (see attached). Since the 'wijziging' is an additional appendix, also the general proposal and the NTS are adjusted and attached.*

*In addition, please find below my answers to the questions you formulated.*

1. Met de toevoeging bij bijlage 5 dekt de tekst van de NTS van de oorspronkelijke aanvraag niet langer de lading van het project Zo staat er bij 3.5: "Het ongerief als gevolg van nadelige effecten van te testen stoffen zal slechts in een beperkt aantal studies en bij enkele dieren (<1-4%) kunnen leiden tot ernstig ongerief." Er staat in dit stuk niets over de nadelige effecten van een ziektemodel. Zorgt u ervoor dat de NTS de lading van het herziene project dekt en controleer de genoemde percentages. The NTS has been adjusted in order to match it with the new Appendix.
2. We begrijpen dat deze 'batch-testen' door internationale wetgeving verplicht zijn gesteld voorafgaand aan vrijgave. Echter, ondanks uw uitleg onder 2A van de bijlage, is ons niet helemaal duidelijk welke meerwaarde deze testen in werkelijkheid hebben. Uw uitleg is dat de samenstelling kan variëren. Kunt u op basis van uw jarenlange ervaring met dit werk inzicht geven in hoe vaak er daadwerkelijk bevindingen worden gedaan door middel van deze controle? Voor zover mogelijk zouden wij het antwoord graag onderbouwd willen zien met historische data.

As mentioned in the application, the efficiency from the new batches should be compared in order to bring new batches in the market. This can only be achieved by testing the bioequivalence of every batch according to the protocol described in this application, which also implies that the same animal model (*e.g.* species, gender, supplier).

These requirements can be found in ICH Topic Q 6 B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, under section 2.1.2 and section 4.1.4

Section 2.1.2 Biological activity, states the following:

"Assessment of the biological properties constitutes an equally essential step in establishing a complete characterization profile. An important property is the biological activity that describes the specific ability or capacity of a product to achieve a defined biological effect. A valid biological assay to measure the biological activity should be provided by the manufacturer. Examples of procedures used to measure biological activity include:

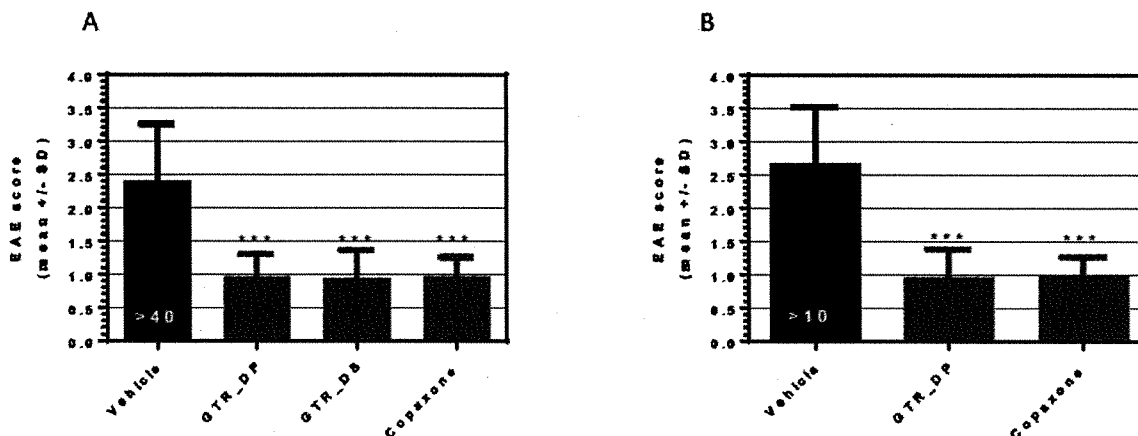
- Animal-based biological assays, which measure an organism's biological response to the product (*which is the goal of this proposal and the only accepted by the FDA to test bioequivalence of Glatiramer batches*);
- Cell culture-based biological assays, which measure biochemical or physiological response at the cellular level;
- Biochemical assays, which measure biological activities such as enzymatic reaction rates or biological responses induced by immunological interactions. "

In addition, section "4.1.4 Potency" states the following:

"A relevant, validated potency assay (section 2.1.2) should be part of the specifications for a biotechnological or biological drug substance and/or drug product. When an appropriate potency assay is used for the drug product (section 4.2.4), an alternative method (physicochemical and/or biological) may suffice for quantitative assessment at the drug substance stage. In some cases, the measurement of specific activity may provide additional useful information."

So, the relevance of this study is justified according to the ICH guideline.

From a scientific point of view, we can understand the interest in historical data of GTR batches in EAE studies. Please find below an overview of GTR drug substance and drug product batches (both 20 mg/mL and 40 mg/mL) in EAE studies in SJL mice.



Legend: Historical data 2009-2016, EAE scores of GTR batches determined in EAE studies

A: GTR\_DP 20 mg/mL and Copaxone 20 mg/mL,

B: GTR\_DP 40 mg/mL and Copaxone 40 mg/mL.

Number in the column indicates the number of groups tested. DP: drug product batches, DS: drug substance batches. \*\*\*,  $p < 0.001$  vs Vehicle, ANOVA followed by Dunnett's Multiple Comparison test.

3. Onder B is voor de DEC niet duidelijk om welke aantallen dieren het gaat in welke groepen. Gezien uw ervaring met dit type werk verwachten we dat u een helder beeld kan scheppen over hoe verschillende groepen in de experimenten ingedeeld zijn, en waarom u op basis van statistiek de verschillende controlegroepen steeds nodig heeft. De DEC heeft vooral gediscussieerd over de noodzaak van de compleet gepowerde negatieve controlegroep. De dieren in deze groep worden erg ziek. Dit terwijl in onze ogen juist de vergelijking met de gouden standaard de belangrijkste is.

The sponsor performed a validation study where 3 different CRO's (one of them was 10.2.g) were involved. In this validation study the following conclusions were obtained:

- The percentage reduction in mean maximum EAE score of the SRS.GTR batch relative to Vehicle overall centers was estimated as: 57.8%.
- A difference SRS-Vehicle in Ln scale of  $-0.86$ , resulting in a power (4 cages and 3 animals per cage) of around 70%. Thus 3 out of 10 assays will fail on significance just by chance and lack of statistical power (see next page in A, Table 11 and B the results of statistical analysis).
- The sensitivity of the assay should be tested by:
  - Proving that the incidence of EAE is observed at least in 66% of the animals from the vehicle group.
  - Proving that the EAE score of the animals treated with the reference batch is significantly lower than the EAE score from the animals from the vehicle group.
- If the sensitivity cannot be proven, the whole study has to be repeated in two different CRO's: the original that performed the first study and a new one.

When assay sensitivity is based on 2 groups/formulation (8 cages and 3 animals per cage, so 24 animals) the power is increased above 95% (*i.e.* control group and reference batch). That is considered to be acceptable and has been incorporated in the EAE protocol (see next page under C result of statistical analysis).

A

Table 11: Estimated power to detect % reduction of SRS,CTR to Vehicle, each treatment administered to 4 cages and 3 mice per cage. Power calculations were based on estimated variation of a cage mean  $s_c^2$  and a one-sided and two sided test, alpha=0.05.

Difference SRS-Vehicle in Natural log scale	%reduction SRS to Vehicle	Power	
		4 cages, 3 mice per cage 1-sided test, alpha=0.05	4 cages, 3 mice per cage 2-sided test, alpha=0.05
-0.5	39	0.364	0.226
-0.6	45	0.467	0.306
-0.7	50	0.571	0.397
-0.8	55	0.670	0.492
-0.9	59	0.757	0.586
-1.0	63	0.830	0.675
-1.1	67	0.886	0.754
-1.2	70	0.928	0.820
-1.3	73	0.956	0.873
-1.4	75	0.975	0.914

B

Power for testing SRS against Vehicle  
4 cages and 3 animals per cage - one sided based on variance cage means

Two-sample t Test for Mean Difference with Unequal Variances

Fixed Scenario Elements	
Distribution	Normal
Method	Exact
Number of Sides	1
Null Difference	0
Nominal Alpha	0.05
Group 1 Standard Deviation	0.375
Group 2 Standard Deviation	0.527
Sample Size Per Group	4

Computed Power			
Index	Mean Diff	Actual Alpha	Power
1	-0.2	0.0455	0.125
2	-0.3	0.0455	0.190
3	-0.4	0.0455	0.270
4	-0.5	0.0455	0.364
5	-0.6	0.0455	0.467
6	-0.7	0.0455	0.571
7	-0.8	0.0455	0.670
8	-0.9	0.0455	0.757
9	-1.0	0.0455	0.830
10	-1.1	0.0455	0.886
11	-1.2	0.0455	0.928

C

Power for testing SRS against Vehicle  
4 cages and 3 animals per cage - one sided based on variance cage means

Two-sample t Test for Mean Difference with Unequal Variances

Fixed Scenario Elements	
Distribution	Normal
Method	Exact
Number of Sides	1
Null Difference	0
Nominal Alpha	0.05
Group 1 Standard Deviation	0.375
Group 2 Standard Deviation	0.527
Sample Size Per Group	8

Computed Power			
Index	Mean Diff	Actual Alpha	Power
1	-0.2	0.0491	0.204
2	-0.3	0.0491	0.340
3	-0.4	0.0491	0.500
4	-0.5	0.0491	0.659
5	-0.6	0.0491	0.794
6	-0.7	0.0491	0.891
7	-0.8	0.0491	0.950
8	-0.9	0.0491	0.980
9	-1.0	0.0491	0.993
10	-1.1	0.0491	0.998
11	-1.2	0.0491	>.999

4. Heeft u in de bovengenoemde opzet ook gekeken hoe u met minder dieren toe zou kunnen? Dit punt komt ook bij D (onder Reduction) niet goed uit de verf. In hoeverre is het opsparen van batches mogelijk om de controlegroepen zo efficiënt mogelijk te gebruiken?

The EAE studies are performed to answer mainly two different research questions (1) to bring a new batch to the mark (t0) and (2) to perform a stability test (bioequivalence is tested at different time points).

In order to be as efficient as possible and to reduce the amount of animals used for this type of studies, the studies are planned in a way that the maximum number of batches can be tested in one study (maximum 13 groups can be tested in one study).

5. Kunt u bij letter I (i) duidelijk toevoegen welke percentages van de dieren (naar schatting) de verschillende ongeriefcategorieën bereiken?

I have collected data from the maximal EAE score observed in the last 12 studies we performed in 10.2.g (involving more than 1500 animals). Please find the incidence of the different EAE scores (these percentages are calculated including all animals from the study):

EAE score	Discomfort	Incidence (%)
0	2	0-5
0.5	2	10-30
1	3	10-30
1.5	3	10-40
2	3	10-15
2.5	4	5
3	4	1
>3.5	4	0

6. Kunt u bij J (Humane eindpunten) aangeven waarom u het humane eindpunt legt bij twee maal score 4 constateren? Wij begrijpen dat het om een klein percentage dieren gaat (zie ook de vorige vraag). Als het inderdaad om een klein aantal dieren gaat, waarom is het dan niet mogelijk om de dieren eerder uit de proef te halen, bijvoorbeeld bij score 3? Wat zou het effect zijn op de analyse als dat humane eindpunt eerder zou komen te liggen? Kunt u dit indien enigszins mogelijk onderbouwen met historische data?

I agree on reducing the cut-off end-point to a EAE score of 3.5. To date, we observed scores  $\geq 3$  only very occasionally.

For your information, the study is only considered valid if the assay sensitivity can be demonstrated:

- Incidence by EAE is at least 66% (2/3) for the vehicle treated groups, indicating the EAE is successfully induced.
- Testing if the maximum EAE score of the reference batch of Glatiramer acetate is significantly lower than the one from the vehicle group.

We can expect the highest EAE scores in the vehicle group. We agree that we should find a balance between the discomfort of the animals and the goal of the study. However, if the cut-off EAE score is set too low, some animals from the vehicle group may have to be euthanized before the end of the study, which will dramatically reduce the power of the study. If the vehicle has not enough statistical power (because of too few animals), it may result that the study is considered not valid and needs to be repeated.

7. Wij begrijpen dat de plaats en manier van induceren van groot belang is en sterk afhankelijk van de kunde van degene die de handeling uitvoert. Hoe is deze kunde geborgd? Daarbij willen wij toevoegen dat volgens onze informatie de flank niet de optimale plek is, en dat een plek dicht bij de lymfeklieren een beter resultaat geeft. Wij verzoeken u deze aanvulling in overweging te nemen.

The animal technicians get a complete training (e.g. dosing, EAE scoring) before being able to perform this type of studies. As already mentioned previously, these studies will become a part of studies already under revision by the FDA. Therefore, no changes in protocol can be made (e.g. administration the immunization mixture in other places than the flanks).

8. Redactioneel: Onder K denken wij onderin de tabel bij "blood sampling" twee fouten te constateren. Het ongerief is naar ons idee niet terminaal (1) maar licht (2) en de in de tabel bij A genoemde "tail vein" komt hier niet terug. Hier staat enkel "via orbita". Dit moet nog kloppend gemaakt worden.

These two points have now been corrected in the current application (see attachment).



10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.

- Aard expertise:
- Deskundigheid expert:
- Datum verzoek:
- Strekking van het verzoek:
- Datum expert advies:
- Advies expert:

### **B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)**

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een wijziging op een bestaande aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

### **C. Beoordeling (inhoud):**

Het betreft een toegevoegde bijlage (nr. 8). De DEC is van mening dat de nieuwe bijlage 8 niet van dien aard is dat de inhoud van het totale project wezenlijk verandert. Het projectvoorstel en de NTS zijn op passende wijze aangepast.

### **D. Ethische afweging**

De DEC is van mening dat de nieuwe bijlage 8 niet van dien aard is dat de eerder gemaakte ethische afweging wijzigt.

### **E. Advies**

1. Advies aan de CCD
  - De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
  - De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de voorwaarden zoals eerder toegepast op de vergunning voor het totale project.
  - De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. De volgende knelpunten/dilemma's zijn naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

Zoals te lezen in de vragen van de DEC waren er onduidelijkheden, en soms zorgen, over onder andere (het nut van) de herhaalde batchtesten, het aantal dieren (groepsindeling, mogelijkheden tot vermindering), het ongeriefniveau en de humane eindpunten. De DEC is van

mening dat deze onduidelijkheden en zorgen grondig weggenomen zijn door de zorgvuldige  
beantwoording van de vragen.

Van: Info-zbo  
 Aan: 10.2.e  
 Cc:  
 Onderwerp: vragen bij de behandeling van AVD 10.2.g 2016602-3  
 Datum: maandag 21 augustus 2017 12:28:09

---

Geachte dr. 10.2.e

U heeft bij de CCD een aanvraag tot wijziging van een projectvergunning ingediend. Bij de behandeling hiervan hebben wij nog een aantal vragen, het betreft uw wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g 2016602-3, getiteld; Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products.

Een onderbouwing voor de n=1500 extra aangevraagde dieren ontbreekt. U beschrijft dat deze appendix (3.4.4.8) een verdere invulling is van bijlage 3.4.4.5, is er met het dieraantal in die bijlage geen rekening gehouden met deze ziekte modellen? Of zijn die n=1500 extra dieren nodig vanwege doelstelling 4; **Equivalence of biological assay results?**

Het is niet duidelijk wat de ongerief classificatie voor de dieren is; het totaal cumulatief ongerief. De ongerief classificatie 3-4 bestaat niet meer onder de nieuwe Wod. Omdat u beschrijft dat deze nieuwe bijlage (mede ) wordt toegevoegd omdat het ongerief van de ziektemodellen het ongerief zoals beschreven in bijlage 3.4.4.5 (matig) overschrijdt zouden wij kunnen aannemen dat de ongeriefinschatting voor de dieren in bijlage 3.4.4.8 ernstig zou moeten zijn.

Uw aanvraag staat op de agenda voor de vergadering van 25 augustus, het zou fijn zijn als we uw antwoorden dan ontvangen hebben. Totdat de antwoorden ontvangen zijn is de behandel tijd van uw aanvraag opgeschort,

Groeten 10.2.e

Namens Centrale Commissie Dierproeven  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

T: 0900 2800028  
 E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) (let op: nieuw emailadres!)

Van: Info-zbo  
Aan: 10.2.e  
Onderwerp: vragen aan onderzoeker bij AVC 10.2.g 2016602-3  
Datum: maandag 21 augustus 2017 12:39:36

8

Geachte leden van DEC 10.2.g

U heeft advies uitgebracht aan de CCD over een wijziging op een projectvergunning. Wij hebben de volgende vragen nog voorgelegd aan de onderzoeker en aanvrager. Mocht u aanvullend willen adviseren dan horen wij dat graag.

Het betreft de wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g 2016602-3, getiteld; Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products.

Een onderbouwing voor de n=1500 extra aangevraagde dieren ontbreekt. U beschrijft dat deze appendix (3.4.4.8) een verdere invulling is van bijlage 3.4.4.5, is er met het dieraantal in die bijlage geen rekening gehouden met deze ziekte modellen? Of zijn die n=1500 extra dieren nodig vanwege doelstelling 4; **Equivalence of biological assay results?**

Het is niet duidelijk wat de ongerief classificatie voor de dieren is; het totaal cumulatief ongerief. De ongerief classificatie 3-4 bestaat niet meer onder de nieuwe Wod. Omdat u beschrijft dat deze nieuwe bijlage (mede ) wordt toegevoegd omdat het ongerief van de ziektemodellen het ongerief zoals beschreven in bijlage 3.4.4.5 (matig) overschrijdt zouden wij kunnen aannemen dat de ongeriefinschatting voor de dieren in bijlage 3.4.4.8 ernstig zou moeten zijn.

Uw aanvraag staat op de agenda voor de vergadering van 25 augustus, het zou fijn zijn als we uw antwoorden dan ontvangen hebben. Totdat de antwoorden ontvangen zijn is de behandeltijd van uw aanvraag opgeschort,

Namens Centrale Commissie Dierproeven

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

.....  
T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) (let op: nieuw emailadres!)

Van: 10.2.e  
Aan: info@zbo-ccd.nl  
Onderwerp: toelichting DEC mbt vragen CCD aan onderzoeker bij AVD 10.2.g 2016602-3  
Datum: woensdag 23 augustus 2017 21:47:52

---

Beste collega's van de CCD,

Het advies van een wijzigingsaanvraag heeft vragen bij u opgeleverd. Wij stellen het op prijs dat u ons consulteert.

Het betreft de wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g 2016602-3, getiteld; Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products.

Een onderbouwing voor de n=1500 extra aangevraagde dieren ontbreekt. U beschrijft dat deze appendix (3.4.4.8) een verdere invulling is van bijlage 3.4.4.5, is er met het dieraantal in die bijlage geen rekening gehouden met deze ziekte modellen? Of zijn die n=1500 extra dieren nodig vanwege doelstelling 4; **Equivalence of biological assay results?**

Wij hebben deze wijzigingsaanvraag behandeld als een aanvulling op het originele project. Wij hebben vragen gesteld over de verantwoording van het aantal dieren per studie. Zoals bij alle onderdelen van deze aanvraag is het gebruik van de dieren afhankelijk van de vraag uit de markt. Derhalve is het voor ons helder en in lijn met de aanvraag dat de 1.500 dieren het maximale gebruik van dieren voor deze test betreffen. Zoals alle testen die de vergunninghouder aanbiedt aan derden, zullen deze alleen gebruikt worden binnen de voorwaarden en eisen van de wettelijk gedreven testsystematiek.

Het is niet duidelijk wat de ongerief classificatie voor de dieren is; het totaal cumulatief ongerief. De ongerief classificatie 3-4 bestaat niet meer onder de nieuwe Wod. Omdat u beschrijft dat deze nieuwe bijlage (mede ) wordt toegevoegd omdat het ongerief van de ziektemodellen het ongerief zoals beschreven in bijlage 3.4.4.5 (matig) overschrijdt zouden wij kunnen aannemen dat de ongeriefinschatting voor de dieren in bijlage 3.4.4.8 ernstig zou moeten zijn.

In ons beeld en dat van de aanvrager staat nu de 3 voor matig en de 4 voor ernstig. In de antwoorden op de vragen hebben de onderzoekers weergegeven hoe de ziekteontwikkeling is in de controlegroep van deze studies. Zij hebben daarin uitermate duidelijk gemaakt, gestoeld op een zeer uitgebreid overzicht met historische data, dat juist in deze groep zowel matig als ernstig ongerief plaats moet vinden om voldoende statistische kracht te hebben van de test. Dieren worden dus afhankelijk van de manifestatie van de ziekte ingedeeld in matig of ernstig. Wij hebben dit ernstige ongerief meegewogen in ons advies, zoals we dat ook eerder hebben gedaan. Dit reflecteert ook in de vragen die wij hebben gesteld met betrekking tot de noodzaak van het steeds weer includeren van deze controlegroep en het toepassen van het humane eindpunt.

De totale verhouding van het ongerief, zoals weergegeven in de NTS (1-4% van de dieren ervaart ernstig ongerief) verandert niet door de toevoeging in dit project. Derhalve hebben wij onze afweging niet verder toegespitst.

Uw aanvraag staat op de agenda voor de vergadering van 25 augustus, het zou fijn zijn als we uw antwoorden dan ontvangen hebben. Totdat de antwoorden ontvangen zijn is de behandeltijd van uw aanvraag opgeschort,

Wij hebben nadrukkelijk gesproken over het aanvullen van onze originele afweging. Wij waren unaniem van mening dat de originele weergave van onze afweging nog steeds gold en dat hier derhalve geen aanvullingen op nodig waren.

Met vriendelijke groet

10.2.e

Voorzitter DEC 10.2.g

---

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

**Sent:** Monday, 21 August, 2017 12:40

**To:** 10.2.e

**Subject:** vragen aan onderzoeker bij AVD 10.2.g 2016602-3

Geachte leden van DEC 10.2.g

U heeft advies uitgebracht aan de CCD over een wijziging op een projectvergunning. Wij hebben de volgende vragen nog voorgelegd aan de onderzoeker en aanvrager. Mocht u aanvullend willen adviseren dan horen wij dat graag.

Het betreft de wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g 2016602-3, getiteld; Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmacotoxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products.

Een onderbouwing voor de n=1500 extra aangevraagde dieren ontbreekt. U beschrijft dat deze appendix (3.4.4.8) een verdere invulling is van bijlage 3.4.4.5, is er met het dieraantal in die bijlage geen rekening gehouden met deze ziekte modellen? Of zijn die n=1500 extra dieren nodig vanwege doelstelling 4; **Equivalence of biological assay results?**

Het is niet duidelijk wat de ongerief classificatie voor de dieren is; het totaal cumulatief ongerief. De ongerief classificatie 3-4 bestaat niet meer onder de nieuwe Wod. Omdat u beschrijft dat deze nieuwe bijlage (mede ) wordt toegevoegd omdat het ongerief van de ziektemodellen het ongerief zoals beschreven in bijlage 3.4.4.5 (matig) overschrijdt zouden wij kunnen aannemen dat de ongeriefinschatting voor de dieren in bijlage 3.4.4.8 ernstig zou moeten zijn.

Uw aanvraag staat op de agenda voor de vergadering van 25 augustus, het zou fijn zijn als we uw antwoorden dan ontvangen hebben. Totdat de antwoorden ontvangen zijn is de behandeltijd van uw aanvraag opgeschort,

Namens **Centrale Commissie Dierproeven**

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) (let op: nieuw emailadres!)

Van: 10.2.e  
Aan: Info-zbo; 10.2.e  
Cc: 10.2.e  
Onderwerp: RE: vragen bij de behandeling van AVD 10.2.g 2016602-3  
Datum: woensdag 23 augustus 2017 17:18:00

10

Beste 10.2.e

Naar aanleiding van de vragen op onze wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g 2016602-3 " " Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products.." hebben wij de volgende antwoorden:

1. In de originele aanvraag was nog geen rekening gehouden met de aanvullende 1.500 extra dieren die specifiek voor dit doel ingezet dienen te worden. Daarmee vallen ze zoals u noemt onder: *Equivalence of biological assay results*. Het aantal dieren is berekend met het oog op eindigen van de vergunning over 4 jaar. 4 jaar met maximaal 2-3 studies per jaar (naar verwachting niet meer dan 10 studies over die 4 jaar) met max. 156 dieren per studie (12 dieren x max. 13 groepen) echter worden ook vaak 12 ipv 13 groepen gebruikt (12 x 12 = 144 dieren) waarmee het gemiddelde aantal dieren per studie op 150 komt. 10 studies van 150 dieren is 1.500 dieren in totaal.
2. Zoals in de bijlage bij L beschreven staat zal bij ongeveer 6% van de dieren in deze bijlage (gebaseerd op historische data van >1500 dieren) een EAE score van 2,5 of hoger optreden. Dit gaat gepaard met een ongerief score van 4 (severe). Het gaat in deze gevallen om de controle groep van het ziektemodel. Alle andere dieren hebben een lagere EAE score (door behandeling) en het verwachte ongerief van de dieren is in die gevallen 3 (matig). Het totale % severe ongerief van de vergunning zal hiermee niet wijzigen en zal zoals in de NTS vermeld staat niet boven 1-4 % van het totale aantal uitkomen (ongeveer 90 van in totaal 14.250 muizen).

Wij hopen hiermee te voldoen aan de openstaande vragen en horen het graag als er nog onduidelijkheden zijn. Uiteraard hopen we ook dat we tijdig hebben geantwoord om nog mee te kunnen in de vergadering van vrijdag 25 augustus.

Groeten,

10.2.e

**From:** Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

**Sent:** maandag 21 augustus 2017 12:28

**To:** 10.2.e

**Cc:**

**Subject:** vragen bij de behandeling van AVD 10.2.g 2016602-3

Geachte dr. 10.2.e

U heeft bij de CCD een aanvraag tot wijziging van een projectvergunning ingediend. Bij de behandeling hiervan hebben wij nog een aantal vragen, het betreft uw wijzigingsaanvraag AVD 10.2.g 2016602-3, getiteld; Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products.

Een onderbouwing voor de n=1500 extra aangevraagde dieren ontbreekt. U beschrijft dat deze appendix (3.4.4.8) een verdere invulling is van bijlage 3.4.4.5, is er met het dieraantal in die bijlage geen rekening gehouden met deze ziekte modellen? Of zijn die n=1500 extra dieren nodig vanwege doelstelling 4; **Equivalence of biological assay results?**

Het is niet duidelijk wat de ongerief classificatie voor de dieren is; het totaal cumulatief ongerief. De ongerief classificatie 3-4 bestaat niet meer onder de nieuwe Wod. Omdat u beschrijft dat deze nieuwe bijlage (mede ) wordt toegevoegd omdat het ongerief van de ziektemodellen het ongerief zoals beschreven in bijlage 3.4.4.5 (matig) overschrijdt zouden wij kunnen aannemen dat de ongeriefinschatting voor de dieren in bijlage 3.4.4.8 ernstig zou moeten zijn.

Uw aanvraag staat op de agenda voor de vergadering van 25 augustus, het zou fijn zijn als we

uw antwoorden dan ontvangen hebben. Totdat de antwoorden ontvangen zijn is de behandeltijd van uw aanvraag opgeschort,

Groeten **10.2.e**

Namens **Centrale Commissie Dierproeven**

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

T: 0900 2800028

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl) (let op: nieuw emailadres!)

**10.2.g**





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

10.2.g

t.a.v. Dr. 10.2.e

Postbus 10.2.g

10.2.g

**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 20401  
2500 EK Den Haag  
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)

Info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD 10.2.g 2016602-3

**Uw referentie**  
uw ref

**Bijlagen**  
1

Datum: 29 augustus 2017

Betreft: Beslissing Aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven

Geachte dr. 10.2.e

Wij hebben op 10 augustus 2017 een wijziging ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project "Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products" met aanvraagnummer AVD 10.2.g 2016602 waarvoor op 9 augustus 2016 een vergunning is afgegeven. Uw wijziging is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD 10.2.g 2016602-3. Met de aangevraagde wijziging van de eerder verleende vergunning beoogt u een nieuwe bijlage dierproeven toe te voegen, namelijk 3.4.4.8.

### Beslissing

Wij wijzen uw wijzigingsaanvraag toe. Dit betekent dat het op grond van artikel 10a, lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) is toegestaan de in de wijzigingsaanvraag beschreven dierproeven onder de vergunning voor het project "Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products" uit te voeren. Hierna kunt u lezen op grond van welke overwegingen wij tot deze beslissing zijn gekomen.

### Procedure

U heeft een advies bijgevoegd van 10.2.g dit advies is opgesteld dd 9 augustus 2017. 10.2.g heeft het advies aangevuld op 23 augustus 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is het advies van de DEC betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

### Overwegingen

Op grond van de bovenstaande stukken zijn wij van mening dat de toe voegen dierproeven toelaatbare wijzigingen betreffen van het project, waarvoor op 9 augustus 2016 een vergunning is verleend. Om onderstaande redenen zijn wij tot dit oordeel gekomen.

De CCD heeft beoordeeld of de aangevraagde wijziging negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn. In het op de website van de CCD geplaatste "Handleiding aanvraag projectvergunningen dierproeven" volgt dat het dient te gaan om dierproeven welke tijdens het

Datum  
29 augustus 2017

Onze referentie  
Aanvraagnummer  
AVD10.2.02016602-3

project noodzakelijk worden en die niet binnen de kaders van de projectvergunning vallen. Bij de beoordeling door de CCD is dus van doorslaggevend belang geweest of de aangevraagde wijziging onder de projectdoelstelling van de eerdere aanvraag valt en het een wijziging van ongerief en/of aantal dieren binnen eerder vergunde dierproeven betreft. De CCD is op basis van de beschikbare informatie tot een positief oordeel gekomen. De CCD is van mening dat de in de wijzigingsaanvraag geformuleerde dierproeven bijdragen aan het behalen van de doelstelling van het project.

#### **Bezwaar**

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

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

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in 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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

De Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:

10.2.g

Ir. G. de Peuter  
Algemeen Secretaris

10.2.g

#### **Bijlagen**

- Vergunning

Hiervan deel uitmakend: - DEC-advies



**Gewijzigde Projectvergunning AVD 10.2.g 2016602-3 dd 29 augustus 2017**

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Uw vergunning wijzigt als volgt (bijlage 3.4.4.8 wordt toegevoegd):

**Dierproeven**

<b>Naam dierproef</b>	<b>Diersoort</b>	<b>Aantal dieren</b>	<b>Ernst</b>
3.4.4.8 Batch release and control testing for Glatiramer Acetate Injection	muis	1500	6% ernstig 94% matig

Voor het overige blijft uw vergunning ongewijzigd.

**Datum**  
29 augustus 2017  
**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD 10-29 2016602-3