



Niet-technische samenvatting 20172866-1

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Proefdieronderzoek ter bepaling van de veiligheid van (dier)geneesmiddelen, (agro)chemicaliën, biociden, medische hulpmiddelen, en voedingsingrediënten, voor mens, dier en milieu.
1.2 Looptijd van het project	5 Jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Wettelijk vereist proefdieronderzoek, veiligheid, productregistratie, toxicologie, gezondheid.

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of
	<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>Wijzigingen t.o.v. voorgaande versie staan in rood aangegeven.</p> <p>Fabrikanten die de onder punt 1.1 genoemde producten op de markt willen brengen of houden, hebben hiervoor goedkeuring nodig van nationale en/of internationale overheidsinstanties zoals de EMA (European Medicines Agency) en FDA (Food and Drug Administration; USA) voor geneesmiddelen en de Europese Commissie voor chemische producten. Om deze goedkeuring te verkrijgen is een registratiedossier wettelijk verplicht. In dit dossier worden onder meer de productiewijze, de samenstelling, de indicatie (bij een geneesmiddel: voor welke ziekte of aandoening), de werking en de dosering beschreven. Maar ook de schadelijke effecten die de stof kan veroorzaken in mens, dier en/of het milieu alsmede de veiligheidsgrenzen.</p>
---	--

Dit dossier bevat naast literatuur-onderzoek, gegevens die met computermodellen ('in silico'), met laboratoriumonderzoek ('in vitro') en (verplicht) proefdieronderzoek zijn verkregen.

Het onderzoek waarbij proefdieren nodig zijn dient er dus voor om mens, dier en milieu zo goed mogelijk te beschermen tegen schadelijke effecten van bestaande en nieuwe stoffen. Deze plicht tot bescherming ligt bij de producenten, importeurs en distributeurs, en is vastgelegd in nationale en internationale wet- en regelgeving. Gebleken is dat dit wettelijk vereiste onderzoek doorgaans een voorspellende waarde heeft voor de effecten die bij mens en/of dier kunnen optreden. De technische uitvoering van de dierproef wordt beschreven in door de overheid vastgestelde testrichtlijnen. De van toepassing zijnde testrichtlijn is afhankelijk van de verwachte blootstelling van de mens en/of het dier, het beoogd gebruik van de stof en geldende wet- en regelgeving. Stoffen/middelen die ernstige effecten kunnen hebben worden bijvoorbeeld niet - of alleen onder strikte veiligheidseisen - toegelaten.

Met de dierproef wordt onderzocht of en bij welke dosering de betreffende stof schadelijke effecten veroorzaakt, wat de aard en ernst van deze effecten is, hoe lang zij aanhouden en of - en hoe snel - zij verdwijnen na stopzetting van de behandeling met de stof. Deze gegevens vormen vervolgens de basis voor de risicobeoordeling voor mens, dier en milieu en voor het vaststellen van de veiligheidsvoorschriften c.q. voor een veilig 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 bevordering van gezondheid en welzijn van mens en dier en de bescherming van het milieu doordat eventuele schadelijke effecten, die vastgelegd worden bij de registratie, bepalend zijn voor het op de markt brengen van (dier) geneesmiddelen, (agro)chemicaliën, biociden, medische hulpmiddelen, en voedingsingrediënten en -hulpstoffen, voor mens en dier.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Gebaseerd op de ervaring over de **eerste twee jaren van de projectvergunningperiode laatste twee jaar** en op een inschatting van de (inter)nationale **marktvraag en ontwikkelingen op het gebied van regelgeving**, worden **over voor de gehele komende vijf-jaars (projectperiode)** de volgende proefdieraantallen verwacht:

Geschat aantal proefdieren voor periode van 5 jaar	
Muis	22500
Rat	190000 256000
Hamster	200
Cavia	1600
Konijn	22250 62500
Hond	2600
Kat	750
Minivarken	1200
Klauwkikker	2750 10800
Vis	22000 30000

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

Aanleiding voor deze verhoogde vraag kan mede gelegen zijn in het feit dat de ECHA meer dan 30% van de ingediende dossiers als incompleet heeft bestempeld (oktober, 2018) en zonder aanvullend onderzoek niet accepteert voor evaluatie en registratie. Dit betreft o.a. de uitvoer van studies met ratten naar effecten op het nageslacht, studies met konijnen en ratten naar ontwikkelingsstoornissen en aangeboren afwijkingen, als ook studies naar effecten op het milieu met vissen en klauwkikkers. Ook is een sterk verhoogde vraag waarneembaar op het gebied van ontwikkeling van nieuwe

medicijnen en vaccins. Studies met vaccins worden veelal met het konijnen als proefdier uitgevoerd.

- | | | |
|-----|---|---|
| 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 product/middel. Dit kan enerzijds door de manier waarop het te testen product/ middel wordt aangebracht bijvoorbeeld de injecties, of het inbrengen bloedafname canule en anderzijds door de effecten daarvan bijvoorbeeld koorts of huiduitslag bij een irriterende stof. Daarnaast kunnen negatieve gevolgen worden ondervonden door de (tijdelijke) beperking van voedselinname, een noodzakelijke operatieve ingreep en (tijdelijke) wijze van huisvesting. |
| 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 voor ca. 55% als mild, ca. 45% als matig en ca. 5% als ernstig ingeschat. |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop? | Bij de meeste dierproeven worden de dieren in het kader van de proef of na afloop van de proef geëuthanaseerd. Dit is noodzakelijk voor nader onderzoek aan organen of weefsels om mogelijke effecten van de onderzochte stof na te gaan. Bij sommige dierproeven (bijvoorbeeld bij onderzoek naar de opname in het bloed en de verdeling van de stof, de afbraak van de stof door de lever en de uitscheiding door de nieren) kan na een wachtperiode sprake zijn van hergebruik, mits het ongerief beperkt is gebleken. In een zeer gering percentage kan adoptie tot de mogelijkheden behoren. |

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. | <p>Er is veel kennis om daar waar mogelijk vooronderzoek uit te voeren met computermodellen, celkweek-methodieken en in vitro experimenten met slachthuismateriaal. Zoals eerder aangegeven, betreft deze projectaanvraag echter wettelijk verplicht onderzoek waarvoor (inter)nationale regelgevende instanties het gebruik van proefdieren voorschrijven. Verandering in wet- en regelgeving zal altijd worden gevolgd, zeker als proefdiervrije mogelijkheden door de betreffende autoriteiten worden geaccepteerd.</p> <p>Het bedrijf is actief binnen het Nederlandse 3V-centrum (<u>V</u>ervanging, <u>V</u>ermindering, <u>V</u>erfijning), 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 het protocollair voorgeschreven 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.</p> |
| 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 die door de autoriteiten geaccepteerd worden. Het aantal dieren wordt in de meeste gevallen bepaald door de richtlijnen, naast gegevens uit eerder onderzoek en bijvoorbeeld bestaande productinformatie en literatuurgegevens. Indien zulke gegevens niet of onvoldoende beschikbaar zijn, wordt eerst met een gering aantal dieren een pre-test (een zogenaamde 'pilot') uitgevoerd of worden in een klein vooronderzoek de juiste dosering en route bepaald. Met deze gegevens wordt dan met een statistische analyse dan wel door vergelijking met eerdere (vergelijkbare) experimenten het minimale aantal dieren bepaald. |

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 hangt primair af van de, op basis van wet- en regelgeving geldende richtlijnen. Uitgangspunt voor de diersoort is dat deze gevoelig moet zijn om de eventuele bijwerkingen te vinden om zo de veiligheidsmarges goed te kunnen vaststellen. Vissen zijn bijvoorbeeld gevoelig voor zeer kleine hoeveelheden toxische stoffen in water. Als er meerdere diersoorten geschikt zijn voor het doel van de dierproef wordt die diersoort gekozen waarvan bekend is dat de dieren de laagste pijnperceptie hebben, het minste lijden of stress ondervinden of het minst blijvend last ondervinden.

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, conform internationaal vastgelegde richtlijnen als van de OECD. Uitvoering vindt plaats door getrainde biotechnici. De dieren worden tijdens de duur van de studie één of meerdere keren per dag gemonitord. Alle dierhandelingen worden aan de hand van de door IvD en DEC goedgekeurde standaardprocedures (SOP's) en onder ' Good Laboratory Practice (GLP) status', uitgevoerd. De continue zorg voor het welzijn van de dieren door de ervaren onderzoekers tijdens de experimenten houdt de negatieve gevolgen zo beperkt mogelijk. Dieren die pijn, stress of ongemak van 'niet tijdelijke aard' vertonen met kans op verergering, zullen worden geëuthanaseerd om langer of erger lijden te voorkomen. Hierin wordt gehandeld conform de Europese richtlijn als omschreven in het OECD Guidance document on humane end points (ENV/JM/MOMO/2000/7).

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 13 november 2020

Beoordeling achteraf | Ja

Andere opmerkingen | Nee