

Inventaris Wob-verzoek W23-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS 202114395-2	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	Rapportage pilot en verzoek wijziging vergunning, 10-01-2022				x		x		x	
2	Bijlage bij rapportage pilot				x		x		x	
3	E-mail tussen DEC en CCD over DEC advies, d.d. 11 en 13-04-2022				x		x		x	
4	DEC-advies, d.d. 11-04-2022				x				x	
5	Gewijzigde terugrapportage na DEC advies				x		x		x	
6	AdviesNotaCCD tussentijdse rapportage_concept, d.d. 29-04-2021_met opmerkingen				x		x		x	x
7	AdviesNotaCCD_Wijziging, d.d. 03-05-2021				x		x		x	
8	NTS			x						
9	Beschikking, dd. 03-05-2021				x		x		x	
10	E-mail terugkoppeling over projectvergunningaanvraag, d.d. 04-05-2022				x		x		x	
11	E-mail tussen CCD en IvD over vergunning, d.d. 25-05-2022				x		x		x	
12	Correctie beschikking, d.d. 25-05-2022				x		x		x	

5.1 lid2h

Aan
de Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 93144,
2509AC Den Haag

Betreft: Rapportage pilot aanvraagnummer AVD ^{5.1 lid2h} 202114395

Datum 10 januari 2022

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Naar aanleiding van uw beslissing in de brief van 17 september 2021 van de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) aan de vergunninghouder ^{5.1 lid2e} voor het uitvoeren van een pilot van 4 varkens in ons project "Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system" (AVD ^{5.1 lid2h} 202114395) sturen wij de rapportage van deze pilot.

Deze pilot is uitgevoerd in samenwerking met de ^{5.1 lid2h} en heeft naast aanpassing van de PV-loop metingen ook gebruik gemaakt van echocardiografie om de hartfunctie goed te kunnen beoordelen. De data van de 4 varkens is bijgesloten in de rapportage welke laten zien dat naast de verwachte reductie in hartfunctie ook de metingen goed uitgevoerd konden worden.

We hopen dan ook op een positieve beslissing van de CCD om de resterende dieren te gebruiken voor ons onderzoek in de aanvraag AVD ^{5.1 lid2h} 202114395

5.1 lid2e

5.1 lid2e

5.1 lid2h

Safety and efficacy profile of 3 different patient kits in Synchronized Cardiac Support

Additional four pig experiments / project number AVD 5.1 lid2h 202114395

Experiments performed in November and December 2021 at 5.1 lid2h

Introduction

Hereby we report the results of the four additional pig experiments performed in the framework with project number AVD 5.1 lid2h 202114395, entitled "Safety and efficacy profile of 3 different patient kits in Synchronized Cardiac Support".

These experiments were performed following the decision letter dated September 17 2021, in which the "Centrale Commissie Dierproeven" (CCD) states a number of additional requirements to give final approval for the current DEC application.

These requirements are:

- Ask for additional expertise in cardiac surgery in pigs
- Further optimize a reproducible animal model with a reliable read out, showing a reduction of LV performance to 1/3 as compared to baseline.

For clarification, depicted below is an illustration of the cardiogenic shock model as described by Ostadal et. al (Physiol.Res.65:711-715, 2016)(figure 1). This model leads to a state of shock caused by deoxygenated blood in the upper part of the body and oxygenated blood in the lower part of the body (also referred to as Harlequin syndrome).

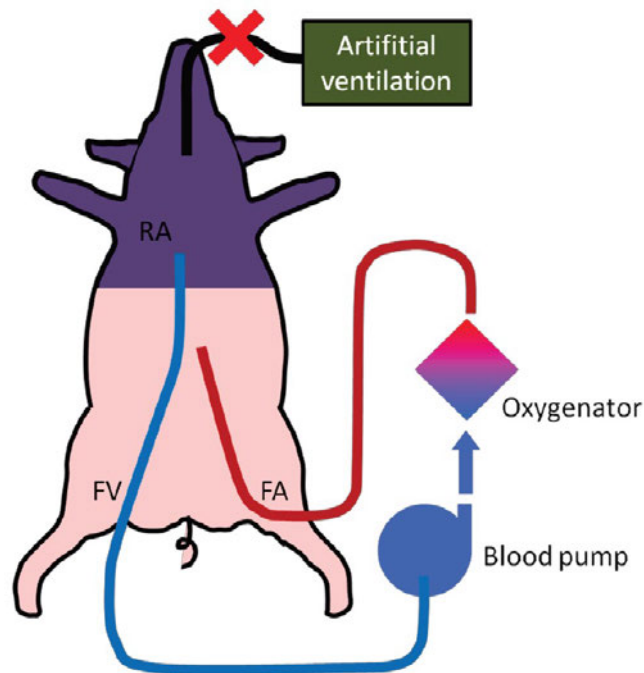


Fig. 1. Schematic illustration of the experimental settings. RA, right atrium; FA, femoral artery; FV, femoral vein

The experiments were performed in the animal lab [5.1 lid2h](#) on October 29th, November 26th and December 16th and 17th 2021. These experiments were planned based on the outcomes of the previous four experiments and the additional requirements stated in the decision letter from the CCD. The IvD ([5.1 lid2e](#)) was consulted in advance about the set-up. Before commencing these experiments, [5.1 lid2e](#), was consulted for additional advice. Furthermore [5.1 lid2e](#) (Xenios), [5.1 lid2e](#) with experience in pre-clinical large animal research was consulted during the preparation of these experiments and was also present during all four experiments. [5.1 lid2e](#) was consulted prior to each experiment, and was also present during parts of two experiments.

We will report the overall set-up of the four experiments and afterwards report on the specific results of each experiment, together with a short conclusion.

Overall set-up

We used the same set-up as in animal number four (see our previous report). Perivascular flow probes of adequate size were placed around the arteries as described in the protocol, including the circumflex coronary artery. This gave reliable flow readouts of all cuffed vessels during the experiments.

An 18 French (Smart Assist) arterial cannula was placed in the left femoral artery. A 24 French venous drainage cannula (Smart Assist) was inserted via the right femoral vein into the heart, resulting in an ECMO flow between 3 and 5 L.

After cannulation, the experimental protocol was started. At every time point in our protocol, we performed Swan Ganz measurements. After reviewing our previous experiments together with 5.1 lid2e [REDACTED] we decided to import the calculated stroke volume as measured by the Swan Ganz measurements into the Transonic PV loop system to create more reliable PV loop measurements. After the first set of measurements with increasing ECMO flows up to 4 liters, the one hour shock induction protocol was started as described in our previous report.

During this hour, a state of shock was created, as evidenced by a rise in lactate levels and drop in pH. We were able to show a decrease in cardiac performance, as shown by a decrease in cardiac output, stroke volume and LV ejection fraction. As an additional control, we also performed cardiac echocardiography for further assessment of ventricular function in all four animals. This showed a clear reduction in biventricular performance.

During all experiments, no significant cardiac arrhythmias occurred and all experiments could be executed according to protocol.

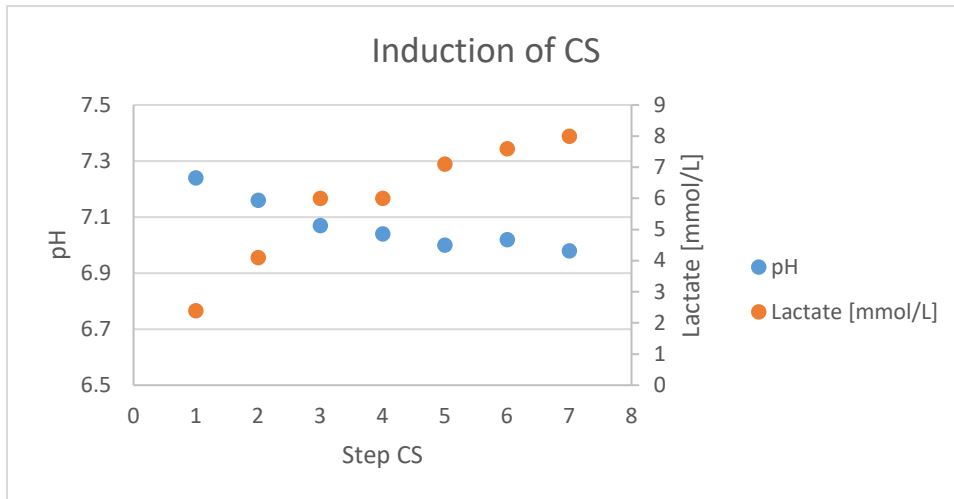
Individual results

Animal nr 5

Performed on October 29th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

During ECMO cannulation, the femoral artery ruptured distally. This was instantly managed with clamping the distal vessel. Afterwards, the cannula could be advanced without any significant blood loss and the experiment could be continued. The cannula reached the lower right atrium. This led to a maximum ECMO flow of 3 liters until suction occurred. This was probably due to the length of the pig in combination with a slightly to distal femoral cannulation site. Nevertheless, as shown, shock was successfully induced according to protocol, with a clear reduction in cardiac performance, which was also verified by echocardiography.



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV* mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo[%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	65,9	3969	78	82	3,1	1,8	66,2	7,48	1,2	6,6	28
shock	19,2	1680	28	45	1,0	0,6	22,4	7,01	8,6	8,5	40
*PV Loop, **Swan-Ganz											

During the experiment, paroxysmal supraventricular tachycardia occurred without any adverse consequences.

In animal nr 6 we adjusted two minor things:

1. Use a slightly more cranial cut down toward the femoral vein.
2. Use cooled instead of room temperature saline for the Swan Ganz (SG) measurements to further optimize SG measurements.

The overall set-up and measurements has not been changed.

Animal nr 6

Performed on November 26th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

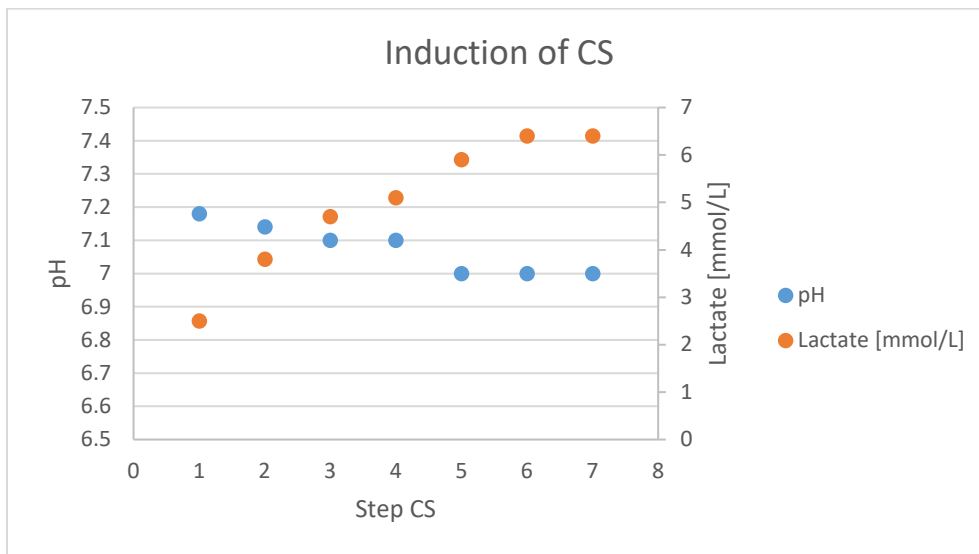
We used the same set-up as in animal number four and five. Based on the experience of previous experiments, the following additions were planned in the current experiment:

- Periodic checks of the partial pressures on the arterial site via an 3/8 connector with Luer adapter and 3- way cock were performed to fine-adjust the oxygen/air flow by the ECMO

console to meet the previously published blood gases in this model (Ostadal et al., PlosOne 13(4): e0196321)

- The extracorporeal blood flow (EBF) was set to 1 l/min and the FiO2 of 50% at the ECMO console during induction of cardiogenic shock
- Cooled saline for cardiac output measurements

Cannulation was uneventful, flows up to 5 litres could be reached. After the first set of measurements with increasing ECMO flow, the one hour shock induction was started as described in our previous report. During this hour, a state of shock was created, as evidenced for example by a rise in lactate levels and drop in pH as shown in figure 2. Furthermore, we were able to show a decrease in cardiac performance, as shown by a decrease in cardiac output, stroke volume and stroke work, comparable with our previous experiment. However, this time the read-outs by PV loop analysis were not reliable. Using direct cardiac echocardiography, a clear reduction in LV performance with a severely depressed LV function at the end of shock induction was shown. Relevant parameters are shown.



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV* mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo [%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	51,0	7287	60,8	96	4,1	2,1	62,1	7,53	1,9	6,5	25
shock	N/A#	1870	28,2	35	1,4	0,7	21,2	7,0	8,0	7,3	28
*PV Loop, **Swan-Ganz, # unreliable due to suboptimal catheter position											

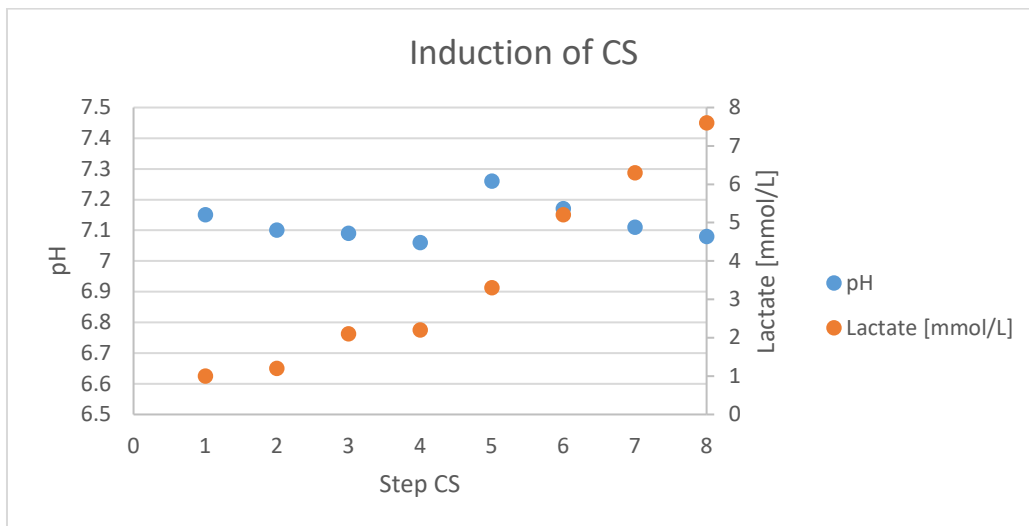
In conclusion, we were able to reproduce the shock model and to obtain a reduction in cardiac performance. Although the PV loop read out was not reliable, this was shown not only by a decrease in cardiac output and index as measured by Swan Ganz catheter using thermodilution as well as arterial blood gas analysis, but also verified by echocardiography. PV loop data and analysis was

reviewed and suboptimal catheter position in relation to the left ventricular apex was believed to be the reason for this. Special attention was given to catheter position to optimize this measurement during the next two experiments.

Animal nr 7

Performed on December 16th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV** mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo [%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	48,2	9097	83,8	101	5,7	3,1	71,8	7,41	1,4	5,2	19
shock	35#	1761	30,2	37	1,3	0,7	25,3	7,06	8,6	7,1	27
*PV Loop, **Swan-Ganz, # unreliable											

During this experiment, no specific adjustments were made to the general set-up and measurements. Instrumentation and cannulation were uneventful, 4 liters of ECMO flow could be achieved. During shock induction we saw a clear reduction in LV performance as underlined by diminished cardiac output, stroke volume and stroke work. The decrease in PV loop derived LV ejection fraction that we observed was less profound due to an actual decrease in LV geometry because of extensive myocardial edema as witnessed with echocardiography, an observation we also

made in the other animals. Echocardiography however also confirmed the markedly decreased LV function.

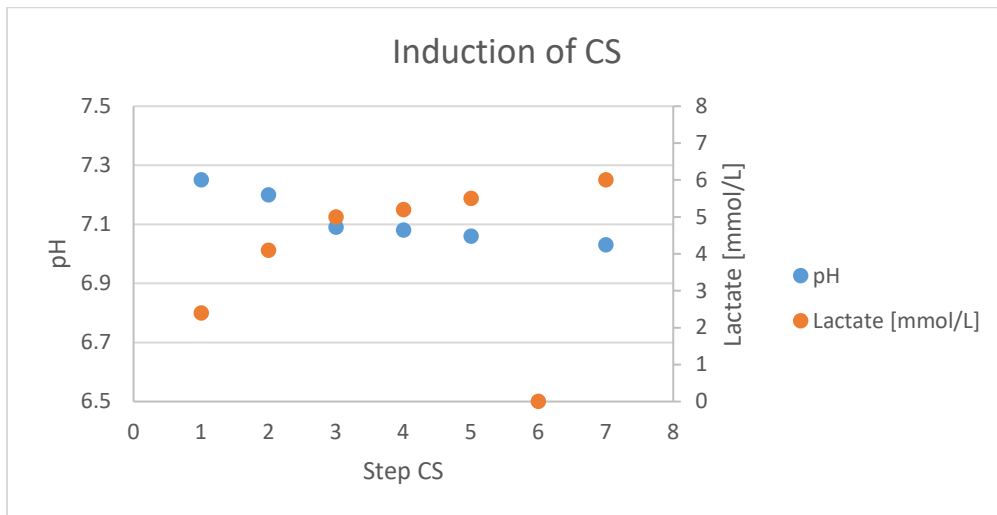
Animal nr 8

Performed on December 17th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

[Redacted text]

Again, during this experiment, no specific adjustments were made to the general set-up and measurements. Instrumentation and cannulation were uneventful, 4 liters of ECMO flow could be achieved. We tried to further optimize the PV loop measurements. Before induction of shock perfect PV loop data were acquired. With minor adjustments of the position of the PV loop catheter during the shock phase, we were again able to acquire PV loops which gave reliable hemodynamic read-out. Once again, all the other parameters pointed toward a consistent decrease of ventricular function to 1/3 or less compared to baseline.



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV** mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo [%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	60,7	3892	86,8	104	6,4	3,4	67,5	7,48	0,7	5,4	19
shock	19,5	1068	27,5	48	1,6	0,8	21,0	7,18	5,6	7,6	30
*PV Loop, **Swan-Ganz,											

General conclusion

After performing 8 animal experiments we have been able to reproduce the animal model of Ostadal et al. In the final four animals, we have consistently induced a state of shock without any serious adverse events. We were able to execute the study protocol and get reliable read-outs regarding vascular flow data, pressures and lab results. After a steep learning curve in the first animals, PV loop measurements are now believed to be consistently reliable in state of shock. We show that cardiac performance decreases in all experiments to less than one third of baseline as also evidenced by SG and echocardiographic assessment. We believe this model is suitable to assess in detail the performance of the Synchronized Cardiac Support with the 3 different oxygenator kits. Together with an active involvement of cardiothoracic surgeons with expertise in large animal research and a detailed review of every case with the IvD, we therefore believe that we have met the requirements as stated by the CCD.

Note IvD:

5.1 lid2e was present during parts of the experiment. She received explanation of several technical aspects of the experiment from 5.1 lid2e and 5.1 lid2e. She paid specific attention to communication and cooperation between the members of the surgical team and preparedness for and action during unexpected events.

The team communication and cooperation was excellent. Team members knew their role and that of others and respected each other's competence. The atmosphere was relaxed. Hence any unexpected event (eg femoral artery rupture, see above) was tackled calm and professionally.

Based on the results, the IvD expects the remainder of the project, if granted, to be completed successfully.

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 13 april 2022 10:11
Aan: '5.1 lid2h' t'
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395-2

Beste 5.1 lid2e

De documenten zijn in goede orde ontvangen.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Prinses Beatrixlaan 2 | 2595 AL | Den Haag
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0800 7890789
E: info@zbo-ccd.nl

Van: 5.1 lid2h
Verzonden: dinsdag 12 april 2022 20:43
Aan: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>
Onderwerp: [Waarschuwing : Mail kon niet gescand worden vanwege wachtwoord. Alleen openen als u de afzender vertrouwd.]RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395-2

Let op! Deze e-mail bevat een beveiligd bestand dat daardoor niet gecontroleerd kon worden op malware of mogelijk onbetrouwbare links.

Open het bestand alleen als de e-mail afkomstig is van een door u vertrouwde afzender.

Indien dit niet het geval is dient u deze e-mail direct te verwijderen.

DICTU Servicedesk

Oh wat stom, ben ik die vergeten te mailen.. Bij deze opnieuw, want ik weet het wachtwoord niet meer..

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2h

5.1 lid2h

| 5.1 lid2e

| 5.1 lid2e

| 5.1 lid2h

Werkdagen: ma en woe

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. 5.1 lid2h

 Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>

Verzonden: dinsdag 12 april 2022 9:02

Aan: 5.1 lid2h

Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395-2

Goedemorgen 5.1 lid2e,

Heb je nog een wachtwoord voor mij?

Groetjes,

5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2h

Verzonden: maandag 11 april 2022 16:44

Aan: info@zbo-ccd.nl

Onderwerp: [Waarschuwing : Mail kon niet gescand worden vanwege wachtwoord. Alleen openen als u de afzender vertrouwd.]RE: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395-2

Let op! Deze e-mail bevat een beveiligd bestand dat daardoor niet gecontroleerd kon worden op malware of mogelijk onbetrouwbare links.

Open het bestand alleen als de e-mail afkomstig is van een door u vertrouwde afzender.

Indien dit niet het geval is dient u deze e-mail direct te verwijderen.

DICTU Servicedesk

Geachte CCD,

Bij deze het advies en de gewijzigde terugrapportage van AVD 5.1 lid2h 202114395-2. Het A en B deel zijn opnieuw ingevuld. Verder is in rood een aanvulling toegevoegd op het eerder opgestelde advies.

Ik realiseer mij dat we over de deadline zijn gegaan. Mijn excuses hiervoor en ook dat ik dit niet vooraf gemeld heb. Ik ben ziek geweest en dacht dat het advies in die periode al verzonden zou zijn. Dit is niet gelukt, omdat er veel discussie is geweest over dit project.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

Werkdagen: ma en woe

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. 5.1 lid2h

 Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.

Van: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>

Verzonden: woensdag 12 januari 2022 12:01

Aan: 5.1 lid2h

Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395-2

Geachte leden van 5.1 lid2h

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van wijziging van een vergunning advies te geven over het project met als titel: "Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system" en aanvraagnummer: AVD 5.1 lid2h 202114395-2.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 12-01-2022, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommekeer per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 12-01-2022 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

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

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0800 789 0789

E: info@zbo-ccd.nl Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : AVD 5.1 lid2h 202114395-2
2. Titel van het project : Safety and efficacy profile of different artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump
3. Titel van de NTS : Veiligheid en werkzaamheid van kunstlongen met pomp die zich aan de hartslag aanpast

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer : AVD 5.1 lid2h 202114395-2 (tussenrapportage)

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : 5.1 lid2h

Telefoonnummer contactpersoon : 5.1 lid2e

Emailadres contactpersoon : 5.1 lid2h

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

- ontvangen door DEC: 12-01-2022
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 19-01-2022 en 16-03-2022
- anderszins behandeld: 19-01-2022 en 16-03-2022
- termijnonderbreking(en) van / tot : 26-01-2022 / 23-02-2022
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen: ja, er is 03-03-2022 een opschortbrief naar de aanvrager gestuurd
- aanpassing aanvraag:
- advies aan CCD: 11-04-2022

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

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum: 19-01-2022
- Plaats: online via Teams
- Aantal aanwezige DEC-leden: 7
- Aanwezige (namens) aanvrager: verantwoordelijk onderzoeker
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:

De DEC licht toe dat er bij deze tussenrapportage gekeken moet worden naar de voorwaarden die gesteld zijn door de CCD. De DEC ziet dat aan de eerste twee voorwaarden is voldaan. De DEC heeft nog haar twijfels of het model voldoende geschikt is om de waarde van de drie verschillende systemen te kunnen evalueren (gebruik met het iCorSCA device; voorwaarde 3). Is de aanpak discriminerend genoeg om het verschil tussen iCorSCA en

controle aan te kunnen tonen? Onderzoeker geeft verdere toelichting: er zijn veel meetwaarden waarnaar gekeken wordt. De PV-loop is hier één van. Naast de PV-loop wordt bovendien gebruik gemaakt van echocardiografie, omdat de PV-loop afhankelijk is van de plaatsing van de katheter. De flow-parameters zijn uiteindelijk belangrijker dan de PV-loop want deze parameters kunnen het verschil laten zien van het effect van het device op de (falende) circulatie. De onderzoeker geeft aan dat gezien de ernst van het shockmodel er geen herstel is te verwachten van de functie van het hart. Tevens zal er een zogenaamd *multi-organ failure* bestaan door beschadiging van de organen. Deze zal ook niet herstellen. Het nu geformuleerde doel van de experimenten is om met de parameter "flow patronen met ICor assist" in verschillende delen van het lichaam een verschil te laten zien en dat dit verschil de potentie van de iCOR met verschillende artificiële longkits op herstel moet aantonen. De DEC geeft aan dat zij daarom graag meer informatie wil over dit soort parameters. Zij kan nu niet opmaken of het model voldoende gevoelig is om een significant effect te vinden. Onderzoeker blijkt over veel meer gegevens te beschikken dan die genoemd zijn in de rapportage, omdat hij zich in het verslag vooral gericht heeft op het valideren van het shockmodel in plaats van valideren van data. De DEC verzoekt onderzoeker om parameters die gebruikt worden, maar die niet in het projectvoorstel staan, alsnog toe te voegen. Onderzoeker geeft aan graag bij de vorige terugrapportage in de gelegenheid gesteld te zijn geweest om een toelichting te geven om destijds al verheldering te kunnen geven.

- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

Horen van de aanvrager:

- Datum: 16-03-2022
- Plaats: online via Teams
- Aantal aanwezige DEC-leden: 8
- Aanwezige (namens) aanvrager: verantwoordelijk onderzoeker en twee onderzoekers
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:

De DEC heeft onderzoekers o.a. gehoord over de data die naar mening van de DEC weinig verschil aantonen tussen de pulsatiele en non-pulsatiele methodiek. Onderzoeker heeft uitleg gegeven, geeft aan verschil te zien en heeft na de pilot vertrouwen om metingen betrouwbaar en voldoende sensitief te kunnen doen. Onderzoekers willen verder, omdat op basis van de pilot niet voldoende uitspraak gedaan kan worden over de hypothesen. Onderzoeker geeft aan dat uit de pilot is gebleken dat er voldoende sensitief gemeten kan worden om verschillen tussen de drie kits te kunnen aantonen als deze er zijn. Indien er geen verschil gevonden wordt, dan is dit resultaat ook belangrijk voor de praktijk. Bovendien kan uit de resultaten dan wellicht ook gehaald worden welke andere set-up gebruikt moet worden.

De DEC heeft gevraagd om echocardiografie mee te nemen, maar er is voor gekozen dit niet te doen. Onderzoeker licht toe dat het gebruik van echocardiografie op de Intensive Care veel beperkingen heeft, omdat op de IC continue meting belangrijk is en de beeldkwaliteit vaak ondermaats is. De DEC vraagt zich af of de PV-loop gemeten gaat worden bij IC-

patiënten, maar onderzoeker geeft aan dat dit op de IC ook niet praktisch is. Het horen van de aanvrager heeft niet geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager **n.a.v. de terugrapportage**

- Datum vragen: 26-01-2022
- Datum antwoord: 23-02-2022
- Gestelde vragen en antwoorden:

Tweede vervolgrapportage

- Ten eerste betreft de DEC met u dat u bij de behandeling van de eerste tussenrapportage niet bent uitgenodigd. Dat had wel moeten gebeuren en daarvoor biedt de DEC u haar excuses aan. Het gesprek tijdens de vergadering toont immers duidelijk aan hoe verhelderend dit kan zijn.
Dank voor deze reactie. Het gesprek was inderdaad verhelderend. Zoals de DEC zal zien waren en zijn er een aantal misverstanden die we hopelijk met deze tweede vervolgrapportage kunnen wegnemen.
- De DEC heeft nog haar twijfels of het model voldoende geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device (voorwaarde 3). Kunt u aanvullende data aanleveren die aantonen dat het model voldoende geschikt is voor onderzoek naar de iCorSCA?
Welke uitkomsten zijn discriminerend genoeg om de devices te kunnen evalueren en waarom vindt u dat? Hiermee verwacht de DEC een betere afweging te kunnen maken. Zoals we in de eerste vervolgrapportage hebben laten zien, voldoet het model aan het verminderen van de LVEF tot 1/3 van de Baseline LVEF. Dit is in de laatste dieren naast de PV-loop ook gemeten met echocardiografie op baseline en na shock inductie als back-up alternatief.
Daarnaast is het van belang dat ook alle metingen op betrouwbare wijze kunnen worden uitgevoerd in dit model. Om de DEC hierover te informeren hebben wij in het verslag alle gegevens van de vooraf opgegeven primary read-outs toegevoegd.
Dit zijn voor safety parameters:
 - *Blood flow en drukken in de centrale vaatbedden (aorta) alsmede carotis, renalis en circumflex.*
 - *Data over hemolyse zijn ook toegevoegd.*
 - *Data verkregen uit de ECMO console op een rij gezet (bij varken nummer 8 als voorbeeld). Dit betreft bloed flow, pompsnelheid en drukken binnen het extracorporele circuit, alsmede transmissie van hemodynamische energie.**Deze data laten zien dat we op betrouwbare wijze kunnen meten, en ook een meetbaar verschil hebben kunnen waarnemen tussen de pulsatiele en non-pulsatiele setting. Hiermee menen wij dat wij verschillen tussen de devices kunnen meten.*
- Welke drempel van verschil duidt u als noodzakelijk om klinisch een herstel van hart en andere orgaanfuncties te kunnen verwachten wanneer de patiënt is aangesloten op het iCor systeem?
In dit model streven wij, zoals beschreven in de projectaanvraag, naar een toename van

cardiac output van meer dan 40% met het iCor systeem. Wij tonen aan in deze pilot experimenten dat dit is gelukt. Daarnaast laten wij ook een verbetering van flows en bloeddrukken zien (streven naar een mean perfusie bloeddruk van minstens 60 mmHg, wat klinisch ook als minimum wordt aangehouden). Hierbij zien wij in de kliniek dat orgaanfuncties behouden blijven. Daarbij laten wij in onze aanvulling op het verslag zien dat wij in staat zijn duidelijke realistische hemodynamische verschillen tussen pulsatiliteits en non-pulsatiliteits ECMO modi te meten.

- De DEC ziet graag dat de daling en het verdere verloop van de hartfunctie met de PV-loop aangevuld wordt met sequentiële echocardiografie.
Zoals hierboven weergegeven, zijn de echo's gemaakt als back-up van de PV-loops voor het meten van LVEF op baseline en na shock inductie. We vinden het een uitstekende suggestie om echocardiografie op baseline, tijdens het verloop van shock inductie en daarna te blijven doen. Echter gezien het volle studieprotocol willen we als eerste de PV-loop gebruiken en alleen de echo sequentieel hiervoor gaan gebruiken mochten er problemen met de PV-loop zijn.
- In het gesprek met u tijdens de DEC vergadering geeft u aan dat "gezien de ernst van het shockmodel er geen herstel is te verwachten van de functie van het hart. Tevens zal er een zogenaamd multi-organ failure bestaan door beschadiging van de organen. Deze zal ook niet herstellen. Het nu geformuleerde doel van de experimenten is om met de parameter "flow patronen met iCor assist" in verschillende delen van het lichaam een verschil te laten zien en dat dit verschil de potentie van de iCOR met verschillende artificiële longkits op herstel moet aantonen. De flow-parameters zijn uiteindelijk belangrijker dan de PV-loop want deze parameters kunnen het verschil laten zien van het effect van het device op de (falende) circulatie".

Deze parameters wijken echter af van de in uw aanvraag beschreven read outs waar u aangeeft in 3 sequentiële experimenten (vergelijkbaar met 3 patiënten) artificiële longsystemen gaat vergelijken met onder andere een vergelijk op efficacy waar u 40% increase in cardiac output ten opzichte van de baseline (cardiac shock) wilt aantonen. Volgens uw antwoord hierboven is er echter geen herstel van het hart te verwachten. Indien dit zo is, zult u eerst met de IvD moeten bespreken of deze aanpak valt onder de vergunning, of dat er een amendement moet worden geschreven voordat de DEC de CCD kan adviseren over het vervolg. Deze vraag is belangrijk voor de DEC vanwege de haalbaarheid van de experimenten en de transleerbaarheid naar de praktijk.

Er is hier sprake van een misverstand. Inderdaad, het klopt dat wij niet verwachten dat het hart van dit dier zal herstellen met toepassing van dit model. Echter, wij zijn wel van mening zijn dat wij aantonen dat door toepassing van dit device de cardiac output kan toenemen en de cardiale mechanische belasting kan afnemen (hetgeen het herstel van het hart in de kliniek zal bevorderen) ten opzichte van baseline.

Dit laten wij dan ook zien in varkens nummers 4, 6, 7 en 8 met een toename tijdens de shock fase van meer dan 40% in cardiac output, afhankelijk van de mate en vorm van ondersteuning. Daarnaast laten wij ook zien dat gemeten bloedflows en bloeddrukken met

oplopende mate van ondersteuning toenemen, en dat dit zal leiden tot een verbetering van orgaanperfusie ten opzichte van het begin van de shock situatie.

Of een hart zich dan zal herstellen hangt onder meer af van de onderliggende oorzaak van shock. Echter met dit model tonen wij naar onze mening in ieder geval aan dat met deze vorm van circulatoire ondersteuning de cardiac output toeneemt in geval van shock, dat wij dit goed kunnen meten en dat wij ook de effecten op perfusie van organen kunnen meten. Het uiteindelijke verschil tussen de verschillende devices en set-ups zal tijdens het verdere verloop van de studie moeten blijken.

Gezien onze bovenstaande argumentatie lijkt ons dat overleg met de IvD nu niet van toepassing is.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

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

C. Beoordeling (inhoud): (in rood de beoordeling van de tussenrapportage)

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het project beschrijft klinisch toegepast onderzoek. Men wil werkzaamheid en veiligheid van verschillende (bestaande en nieuw te ontwikkelen) hartlongsystemen in combinatie met de iCor pomp onderzoeken. De iCor pomp ondersteunt het hart alleen in een bepaalde fase van de pompfunctie en pompt volledig synchron met het eigen hart. De onderzoekers gebruiken de term 'safety en efficacy' voor het concept, het is niet nodig een registratiedossier op te stellen. De toepassing in de patiënt is een tijdelijke ondersteuning tijdens en of na een ischemische periode van het hart, zodat het ondersteund door deze combinatie van hartlongmachine met iCore (verder te noemen 'TCS systeem') de tijd krijgt te herstellen zonder dat het zelf zwaar moet pompen.

Voor dit onderzoek wordt een (aangepast) varkens model opgezet, wat in de literatuur is beschreven. Onder terminale anesthesie wordt ischemie geïnduceerd, waarna men met het TCS systeem het varkenshart ondersteund en allerlei klinisch relevante parameters gaat meten. Na afloop van de metingen wordt het varken gedood en wordt post mortem nog histopathologisch onderzoek uitgevoerd. De onderzoekers hebben een stroomdiagram opgesteld met de go/no-go parameters.

De DEC vindt dit onderzoek heel relevant gezien de hoge mortaliteit van deze acute patiënten op de IC. Maar de DEC heeft veel aanvullende vragen gesteld over het op te zetten model omdat de onderzoekers deels afwijken van de literatuur, zoals het gewicht van de te gebruiken varkens. Ten eerste is niet gevalideerd in het model dat er inderdaad geen infarct ontstaat.

Ten tweede dient de ischemie te worden opgeheven, omdat het hart anders nooit zal herstellen. Het doel van het onderzoek is immers: 1) zodanig herstel van de vitale functies dat het dier het overleeft (voldoende bloeddruk en cardiac output), 2) voldoende lichaams oxygenatie en 3) herstel van de hartfunctie d.m.v. het tijdelijk wegnemen van de werklast.

Het hart dient dan ook niet te ernstig beschadigd te worden, zodat herstel van het hart kan optreden, wat meetbaar is en klinisch relevant. De go/no-go momenten zijn niet heel helder, maar daar kan de IvD bij de vervolggexperimenten wel expliciet naar vragen.

De IvD heeft goed toegelicht welke instrumenten zij heeft om na de eerste pilot te sturen in de nog goed te keuren experimentele plannen op bruikbaarheid van het model, de duidelijke omschrijving van parameters en de interpretatie van de meetwaarden voor vervolgonderzoek. De DEC acht het raadzaam om de onderzoekers eerst een pilot te laten uitvoeren waarin het juiste gewicht (zodat het overeenkomt met een mensenhart), de mate van ischemie en de periode van herstel en hoe dat wordt gemeten) te laten uitvoeren en pas nadat een bruikbaar model is opgezet met betrouwbare parameters de vervolggexperimenten te laten uitvoeren. De aanvraag volgt voorbeeld 1 uit de handreiking definitie project.

De beoordeling van het project heeft geleid tot een hernieuwde discussie over de inzetbaarheid van het model. Er is wel een daling van hartfunctie (alhoewel niet bij alle dieren). Er lijkt geen duidelijk verschil tussen de methodieken. Een van de onderzoekers heeft het klinisch belang voor de IC meer toegelicht. Daarbij is de argumentatie vanuit de kliniek belangrijk.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) sluit(en) aan bij de hoofddoelstelling(en).

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is valideren van het concept (samenwerken hartlongmachine en iCore, het TCS systeem) en te onderzoeken welk hartlong systeem het meest optimaal samenwerkt met de iCore. Het uiteindelijke doel van het project is met dit TCS systeem de overlevingskans van hartpatiënten met ernstige ischemie te verhogen. De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie is tussen het directe en het uiteindelijke doel, en dat het doel gerechtvaardigd is in de context van de behandelende artsen en de behoeften vanuit de patiënten. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de proefdieren, de onderzoekers, de ontwikkelaars van nieuwe hartlongmachines en de patiënten. De morele waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: dat zij voor deze proef onder algehele anesthesie worden gebracht, het hart ernstige schade wordt toegebracht en er allerlei metingen (sommige ook invasief) worden uitgevoerd. Na afloop van de metingen, maar nog onder anesthesie worden de dieren gedood. De morele waarden die voor de onderzoekers worden bevorderd is dat indien het TCS systeem werkt, men de patiënt beter kan behandelen. Het

belang van de patiënten is dat zij een betere overlevingskans hebben met dit systeem. De belangen van de ontwikkelaars is dat zij door dit onderzoek te weten komen of hun hartlong systeem veilig kan werken met de iCore. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**

6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. Er is veel gediscussieerd in de DEC over het opgeschreven model. Een van de DEC leden is zelf uiterst deskundig en heeft over het model, de diepte van de ischemie en het herstel veel vragen gesteld. De leden zijn daarom van mening dat het model eerst goed moet worden opgezet, en dat na de eerste pilot door de IvD bepaald kan worden aan de hand van de gevonden resultaten of er inderdaad een valide model is. De IvD zal er ook op toezien dat de juiste expertise, die in huis wel aanwezig is, zal worden ingezet. **Na de terugkoppeling van de pilot heeft de DEC opnieuw uitvoerig gediscussieerd over de haalbaarheid en de waarde van het model, zie verder D voor de discussie en het advies.**
8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC heeft veel vragen gesteld, die grotendeels naar tevredenheid zijn beantwoord. Een pilot zal moeten uitwijzen of het model inderdaad zo kan worden opgezet dat het bruikbare en meetbare parameters zal opleveren. **Na de terugkoppeling van de pilot heeft de DEC opnieuw uitvoerig gediscussieerd over de haalbaarheid en de waarde van het model, zie verder D voor de discussie en het advies.**

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
 - Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - Niet-menselijke primaten (10e)
 - Dieren in/uit het wild (10f)
 - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
 - Zwerfdieren (10h)
 - Hergebruik (1e lid 2)
 - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)

- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)

10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het gaat om studies van maximaal 1 dag onder terminale anesthesie. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
12. De integriteit van de dieren wordt fysiek aangetast doordat opzettelijk een forse ischemie wordt geïnduceerd, het dier volledig wordt geïnstrumenteerd (ook met inwendige canules) en na afloop van alle metingen wordt gedood. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Humane eindpunten zijn niet van toepassing, zie 12. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Voor dit onderzoek is een pomp hart nodig, dat qua grootte op dat van een mens lijkt, met een intact hartlong stelsel om ischemie en herstel van het hart te kunnen bepalen. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Er zal eerst een pilotexperiment worden uitgevoerd waarna op basis van de uitkomsten met de IvD wordt afgestemd of de vervolgstudies uitgevoerd kunnen worden. Voor de vervolgstudies is een stroomdiagram opgezet met beslismomenten waaraan de IvD kan toetsen of een vervollexperiment kan worden uitgevoerd. Het aantal benodigde dieren per groep is met een statisticus besproken. **Na de terugkoppeling van de pilot heeft de DEC opnieuw uitvoerig gediscussieerd over de haalbaarheid en de waarde van het model, zie verder D voor de discussie en het advies.**
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het experiment wordt onder algehele en terminale anesthesie uitgevoerd door deskundige medewerkers en een dierenarts. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

5.1 lid2h

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate worden ingezet.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood omdat men hart en andere organen/weefsels nodig heeft voor verder onderzoek. De dieren worden volgens een, bijlage IV van de EU richtlijn, passende methode gedood. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gedood worden in het kader van het experiment.

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**

D. Ethische afweging

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, namelijk het onderzoek naar een optimalere ondersteuning van een ischemisch hart door een combinatie van hartlongsysteem en iCore, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren kan rechtvaardigen. **Niet gewijzigd t.o.v. de eerste beoordeling.**
2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met minimaal ongerief.

Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project er toe bijdragen dat de overleving van hartpatiënten met ernstige ischemie sterk zal worden verbeterd. Het is aannemelijk dat de translationele doelstelling behaald zal worden, als de validiteit van het model in een pilot experiment bewezen kan worden. daarover heeft de DEC veel gediscussieerd en aanvullend advies aan de IvD gevraagd. Voor het bereiken van het translationele doel is de inzet van proefdieren noodzakelijk, maar de onderzoekers doen al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het aantal dieren tot een minimum te beperken.

De DEC is na het bestuderen van de tussenrapportage nog steeds niet volledig overtuigd. Er is uitvoerig gediscussieerd binnen de commissie. Een van de leden met expertise op het onderzoeksgebied heeft veel commentaar op de aanvraag, maar een aantal leden stellen dat er een grens moet zijn waar de DEC aanbevelingen c.q. vragen moet stellen. De onderzoeker ziet ook de variatie in de verkregen data en een mogelijk probleem met betrekking tot extrapolatie, maar vindt zelf de resultaten (significant verschil of niet) hoe dan ook relevant voor de kliniek, want er is sprake van fundamenteel beschrijvend onderzoek. Er is gediscussieerd of er wederom een tussenstap opgenomen moet worden of niet. De DEC wil zich onthouden van verdere begeleiding, omdat dit niet haar taak is. Maar verschillende leden hebben wel hun zorg uitgesproken over de toepasbaarheid van het model.

3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat het onderzoek naar een TCS systeem om een ischemisch hart optimaal te ondersteunen zodat het beter kan herstellen een essentieel belang vertegenwoordigt en dat dit essentiële belang opweegt tegen de aanzienlijke aantasting van de integriteit van de proefdieren onder terminale anesthesie. Het gebruik van de proefdieren zoals beschreven in de aanvraag is daarmee gerechtvaardigd.

De DEC adviseert een verlengde pilot, waarbij en waarna de IvD verder het toezicht houdt. De IvD kan per experiment op grond van de resultaten vaststellen of het model geschikt is voor verdere experimenten. De IvD heeft aangegeven daartoe in staat te zijn. De DEC ontvangt wel graag op termijn een terugkoppeling over de resultaten van onderzoekers.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.

Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.

Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist

Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten het eerst uitvoeren van een pilot studie in een varken met het juiste gewicht, waarin de ischemie wordt geïnduceerd en men verzekerd is dat de benodigde parameters voldoende en interpreteerbare parameters zal opleveren om de experimenten waarin het beste TCS systeem moet worden vastgesteld verder uit te voeren. De vergunning volledig toe te kennen maar de IvD wel per stap de experimenten te laten vervolgen op haalbaarheid.

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...

De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...

De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het eerdere uitgebrachte advies is gebaseerd op een meerderheidsstandpunt. Drie (3) van de in totaal 7 leden hebben zich onthouden van een oordeel. Twee (2) leden omdat zij menen dat door de veelheid aan vragen van de DEC nu onduidelijk is of het een bruikbaar model betreft en ook de voorwaarde van een pilot mogelijk bij de IvD veel vragen kan oproepen op het zelfde vlak (interpretatie van gegevens). Eén (1) lid onthoudt zich omdat deze niet overtuigd is dat de groep over voldoende praktische kennis beschikt van varkensmodellen in hartonderzoek en niet overtuigd is dat de IvD daar op kan toezien. Alle drie de leden vinden het soort onderzoek wel zeer relevant.

Het advies na de terugrapportage is opnieuw gebaseerd op een meerderheidstandpunt.

Wederom is er veel discussie geweest over de inhoud van de terugrapportage en de mate waarin de DEC hier inhoudelijk vragen over stelt. Er is één DEC lid zeer deskundig op dit

onderzoeksgebied, waardoor de gestelde vragen erg diep gaan en voor een aantal leden niet goed meer te volgen zijn. Daarbij speelt dat voor andere onderzoeken / aanvragen de DEC vertrouwt op de deskundigheid van de onderzoeker en de IvD om geen onderzoek verder uit te voeren als de pilot data daar geen aanleiding voor geven. Er is overwogen nog een externe deskundige om advies te vragen, maar gezien de deskundigheid van het eigen DEC lid is daar geen gebruik van gemaakt.

Eén (1) lid heeft zich onthouden van een oordeel, één (1) lid is niet overtuigd met het volgende argument: het doel is de veiligheid en efficiëntie van drie bestaande longsystemen in combinatie met het iCoresysteem te onderzoeken en vervolgens te evalueren welk systeem het best werkt. Aannee daarbij is dat iCor even goed of beter werkt dan de bestaande methodiek. Doordat dit nu niet aangetoond is, kan dit lid nu niet instemmen met een positief advies.

De vijf overige leden (5) kunnen instemmen met een positief advies, omdat blijkt dat het onderzoek meer beschrijvend is dan uit het vorige gesprek bleek. De onderzoeker heeft het klinisch belang voor de IC meer toegelicht. Daarbij is belangrijk dat ook als het resultaat zou zijn dat er geen verschil is, dit een belangrijke uitkomst is, aangezien de pomp al op de markt is. Daarnaast zijn deze leden van mening dat ondanks twijfels over de aangeleverde data, de kliniek wel profijt kan hebben van het onderzoek, namelijk kennis over of de kits van toegevoegde waarde zijn. Geen verschil is immers ook belangrijk om aan te tonen. Het feit dat het onderzoek onder terminale anesthesie wordt uitgevoerd is voor de DEC een relevant aspect in de gemaakte afweging. De afweging zou anders zijn als de dieren weer wakker zouden worden.

3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies. *Zie 2. Zie 2.*

Safety and efficacy profile of 3 different patient kits in Synchronized Cardiac Support

Additional four pig experiments / project number AVD5.1 lid2h 202114395

Experiments performed in November and December 2021 at the 5.1 lid2h .

Introduction

Hereby we report the results of the four additional pig experiments performed in the framework with project number AVD5.1 lid2h 202114395, entitled "Safety and efficacy profile of 3 different patient kits in Synchronized Cardiac Support".

These experiments were performed following the decision letter dated September 17 2021, in which the "Centrale Commissie Dierproeven" (CCD) states a number of additional requirements to give final approval for the current DEC application.

These requirements are:

- Ask for additional expertise in cardiac surgery in pigs
- Further optimize a reproducible animal model with a reliable read out, showing a reduction of LV performance to 1/3 as compared to baseline.

Following the DEC meeting on Jan 19th 2022, it was requested to provide additional data to show that the parameters as described in the original application can be obtained and assessed reliably to study the differences between the three kits.

In the original application, the following primary safety and efficacy parameters as well as other parameters were described that help to understand physiology, pathology and function during performance with the iCor heart lung system. The primary read-outs are specified in detail:

For safety the parameters are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature (**primary read out**)

Blood pressures [mmHg] at the following locations:

- a) Ascending aorta
- b) Carotid artery
- c) Cannula outlet

Blood flows [L/min] at the following locations:

- a) Ascending aorta
- b) Carotid artery
- c) Coronary artery
- d) Cannula outlet

- e) Renal artery

- Hemolysis (**primary read out**)
 - a) Hematocrit [%]
 - b) Hemoglobin [mmol/L]
 - c) Free Hemoglobin [mg/dL]
 - d) Lactate dehydrogenase
 - e) Bilirubin

- Cerebral bleeding

For efficacy the criteria parameters are:

- Left heart performance (**primary read out**)
 - Cardiac output (CO) [L/min] Primary endpoint efficacy
 - Cardiac Index (CI) [L/min/m²]
 - Stroke Volume (SV) [mL/beat]
 - Left ventricular ejection fraction (LVEF) [%]
 - Left ventricular Enddiastolic pressure (LVEDP) [mmHg]
 - Left ventricular Endsystolic volume (LVESV) [ml]
 - Left ventricular Endsystolic pressure (LVESP) [mmHg]
 - Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) [mmHg]

- Cardiac afterload
- Organ perfusion
- Blood flow, blood pump speed and blood pressure within the extracorporeal circuit (ECC)
- Transmission of hemodynamic energy

After the first submission we decided to omit assessment of cerebral bleeding since this would be quite complex and laborious. We did assess carotid artery pressure and flows. In the interest of time we did not routine measure PCWP, but this can be done in future studies.

We provide details on all parameters as assessed in animal number 8 as an extension to the data which we already shared in our previous report. Furthermore, we provide a more concise overview of the primary read-outs in animals nr 5, 6 and 7.

During the last DEC meeting the question was also raised if we could show that the iCor system is capable of providing an increase of 40% in Cardiac Output (CO) during the shock phase. We will address this in our data set forth below, but we would also like to add some additional data acquired

in animal nr 4 regarding cardiac output. This shows an increase in CO during shock up to 60 to 80% with increasing levels of support depending on the mode of support (non-pulsatile vs pulsatile).

Animal 04F

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile		Pulsatile	
		Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]
Cardiogenic shock	1	1.5	0.8	1.5	0.6
	2	1.6	0.8	1.7	0.9
	3	3.2	1.6	1.9	1.0
	4	2.4	1.2	2.7	1.4

For clarification, depicted below is an illustration of the cardiogenic shock model as described by Ostadal et. al (Physiol.Res.65:711-715, 2016)(figure 1). This model leads to a state of shock caused by deoxygenated blood in the upper part of the body and oxygenated blood in the lower part of the body (also referred to as Harlequin syndrome).

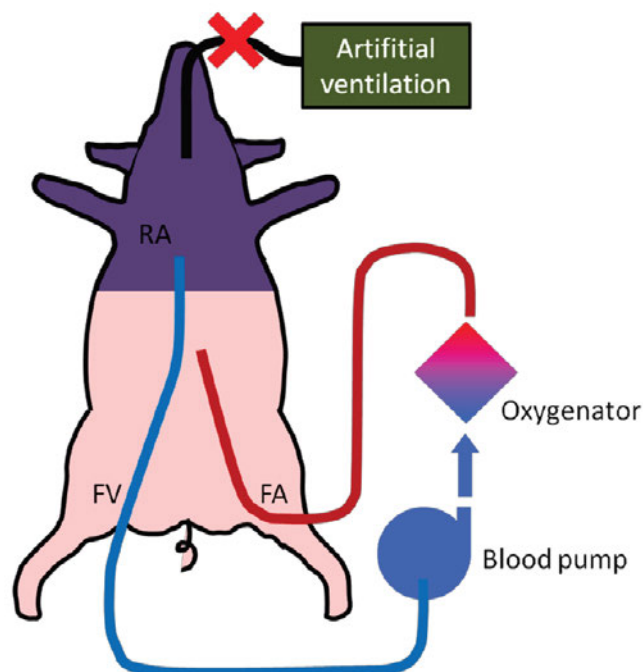


Fig. 1. Schematic illustration of the experimental settings. RA, right atrium; FA, femoral artery; FV, femoral vein

The experiments were performed in the animal lab **5.1 lid2h** on October 29th, November 26th and December 16th and 17th 2021. These experiments were planned based on the outcomes of the

previous four experiments and the additional requirements stated in the decision letter from the CCD. The IvD (5.1 lid2e) was consulted in advance about the set-up. Before commencing these experiments, (5.1 lid2e), was consulted for additional advice. Furthermore (5.1 lid2e) (5.1 lid2e) with experience in pre-clinical large animal research was consulted during the preparation of these experiments and was also present during all four experiments. (5.1 lid2e) was consulted prior to each experiment, and was also present during parts of two experiments.

We will report the overall set-up of the four experiments and afterwards report on the specific results of each experiment, together with a short conclusion.

Overall set-up

We used the same set-up as in animal number four (see our previous report). Perivascular flow probes of adequate size were placed around the arteries as described in the protocol, including the circumflex coronary artery. This gave flow readouts of all cuffed vessels during the experiments. Additional analysis have indicated however to use slightly smaller cuffs for the circumflex and renal arteries as not all read-outs are reliable.

An 18 French (Smart Assist) arterial cannula was placed in the left femoral artery. A 24 French venous drainage cannula (Smart Assist) was inserted via the right femoral vein into the heart, resulting in an ECMO flow between 3 and 5 L.

After cannulation, the experimental protocol was started. At every time point in our protocol, we performed Swan Ganz measurements. After reviewing our previous experiments together with (5.1 lid2e) we decided to import the calculated stroke volume as measured by the Swan Ganz measurements into the Transonic PV loop system to create more reliable PV loop measurements. After the first set of measurements with increasing ECMO flows up to 4 liters, the one hour shock induction protocol was started as described in our previous report.

During this hour, a state of shock was created, as evidenced by a rise in lactate levels and drop in pH. We were able to show a decrease in cardiac performance, as shown by a decrease in cardiac output, stroke volume and LV ejection fraction. As an additional control, we also performed cardiac echocardiography for further assessment of ventricular function in all four animals. This showed a clear reduction in biventricular performance.

During all experiments, no significant cardiac arrhythmias occurred and all experiments could be executed according to protocol.

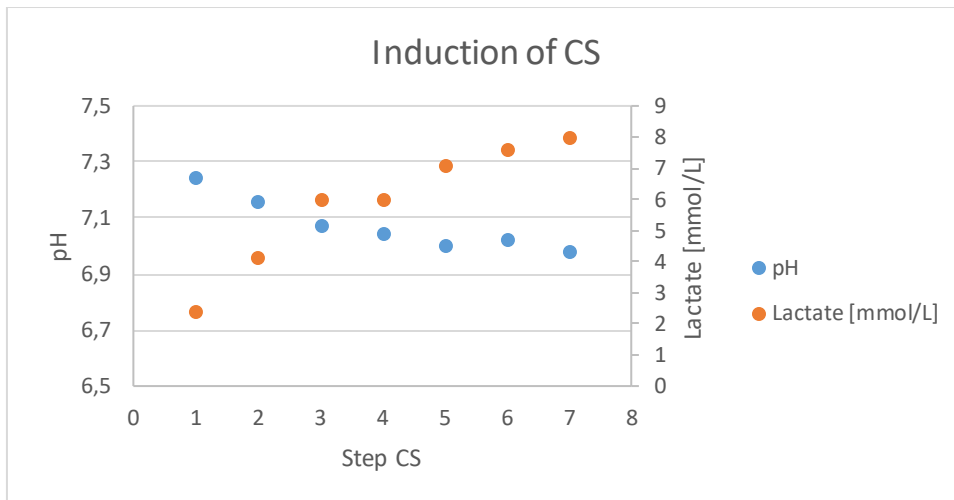
Individual results

Animal nr 5

Performed on October 29th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

During ECMO cannulation, the femoral artery ruptured distally. This was instantly managed with clamping the distal vessel. Afterwards, the cannula could be advanced without any significant blood loss and the experiment could be continued. The cannula reached the lower right atrium. This led to a maximum ECMO flow of 3 liters until suction occurred. This was probably due to the length of the pig in combination with a slightly to distal femoral cannulation site. Nevertheless, as shown, shock was successfully induced according to protocol, with a clear reduction in cardiac performance, which was also verified by echocardiography. **However, we needed more time to achieve shock. Together with inability to reach maximum flows, in this animal we could not achieve a significant rise in cardiac output.**



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV* mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo[%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	65,9	3969	78	82	3,1	1,8	66,2	7,48	1,2	6,6	28
shock	19,2	1680	28	45	1,0	0,6	22,4	7,01	8,6	8,5	40
*PV Loop, **Swan-Ganz											

Primary read-out data: blood flows

Carotid blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
-----------	-----	-----	----------

Baseline	31,2	263,9	78,4±57,4
End of Induction of Cardiogenic shock	37,7	197,2	69,6±47,9

Ascending aortic blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-303,8	4331,3	647,6±1114,7
End of Induction of Cardiogenic shock	-165	1151,3	125,1±324,3

Circumflex blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	190	263,4	224,5±15,8
End of Induction of Cardiogenic shock	106,4	267,3	162,7±43,8

Renal artery blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	58,3	229,6	103,2±40,8
End of Induction of Cardiogenic shock	2	50,3	11,8±12,8

Distal aortic blood flow – cannula outlet [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-86,9	2620	474,6±634,1
End of Induction of Cardiogenic shock	-588,1	-309,4	-530,7±65,5

Primary read-out data: blood pressures

Carotid blood pressure

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	66,7	101,2	81,4±8,9
End of Induction of Cardiogenic shock	43,7	57,2	47,9±3,6

Ascending aortic blood pressure

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	66,9	98,9	82,8±8,8
End of Induction of Cardiogenic shock	41,1	58,2	45,8±4,5

Distal aortic pressure – cannula outlet

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	56,9	94,8	72,1±10,1

End of Induction of Cardiogenic shock	33,3	50,1	37,8±4,3
---------------------------------------	------	------	----------

Primary read-out: Hemolysis

Step	Setting	fHb [mmol/L]	LDH [U/L]	Bilirubin total [μmol/L]	Bilirubin direct [μmol/L]
0	Baseline	0,01	622	≤ 3	≤ 3
1	NSNP1	0,01	404	≤ 3	≤ 3
4	NSP2	0,01	421	≤ 3	≤ 3
9	CSNP1	0,01	579	≤ 3	≤ 3
14	CSP3	0,01	550	≤ 3	≤ 3

Left Heart Performance

The results of CO, CI and SV shown in the table are based on the Swan-Ganz Measurements.

Condition	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]
Baseline	3,1	1,8	ND
End of Induction of Cardiogenic shock	0,9	0,6	11,3

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]
No shock	1	2,7	1,5	40,3	2,2	1,3	33
	2	1,5	0,9	21	0,9	0,5	12
	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Cardiogenic shock	1	1	0,6	15	0,8	0,4	11,6
	2	1	0,6	14	1,1	0,6	15
	3	0,8	0,5	11	0,4	0,2	ND
	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Data from PV loop

Condition	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
Baseline	119,9	2,3
End of Induction of Cardiogenic shock	78,1	-1,4

	Flow	Non-pulsatile	Pulsatile
--	------	---------------	-----------

Condition	[L/min]	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
No shock	1	109,3	0,7	92,46	-0,2
	2	65,04	-1,5	77,17	-1,6
	3	70,01	-2	67,59	0
	4	ND	ND	ND	ND
Cardiogenic shock	1	205,3	-1,1	179,2	-1,3
	2	73,86	-0,7	123	-2,5
	3	105,7	-0,7	73,85	-0,2
	4	ND	ND	ND	ND

During the experiment, paroxysmal supraventricular tachycardia occurred without any adverse consequences.

In animal nr 6 we adjusted two minor things:

1. Use a slightly more cranial cut down toward the femoral vein.
2. Use cooled instead of room temperature saline for the Swan Ganz (SG) measurements to further optimize SG measurements.

The overall set-up and measurements has not been changed.

Animal nr 6

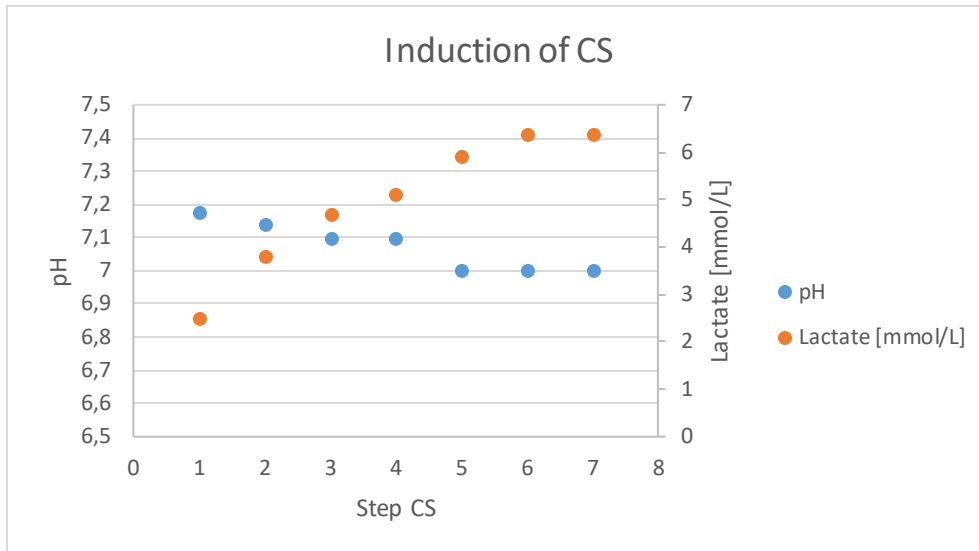
Performed on November 26th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

We used the same set-up as in animal number four and five. Based on the experience of previous experiments, the following additions were planned in the current experiment:

- Periodic checks of the partial pressures on the arterial site via an 3/8 connector with Luer adapter and 3- way cock were performed to fine-adjust the oxygen/air flow by the ECMO console to meet the previously published blood gases in this model (Ostadal et al., PlosOne 13(4): e0196321)
- The extracorporeal blood flow (EBF) was set to 1 l/min and the FiO₂ of 50% at the ECMO console during induction of cardiogenic shock
- Cooled saline for cardiac output measurements

Cannulation was uneventful, flows up to 5 litres could be reached. After the first set of measurements with increasing ECMO flow, the one hour shock induction was started as described in our previous report. During this hour, a state of shock was created, as evidenced for example by a rise in lactate levels and drop in pH as shown in figure 2. Furthermore, we were able to show a decrease in cardiac performance, as shown by a decrease in cardiac output, stroke volume and stroke work, comparable with our previous experiment. However, this time the read-outs by PV loop analysis were not reliable. Using direct cardiac echocardiography, a clear reduction in LV performance with a severely depressed LV function at the end of shock induction was shown. Relevant parameters are shown.



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV* mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo [%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	51,0	7287	60,8	96	4,1	2,1	62,1	7,53	1,9	6,5	25
shock	N/A#	1870	28,2	35	1,4	0,7	21,2	7,0	8,0	7,3	28
*PV Loop, **Swan-Ganz, # unreliable due to suboptimal catheter position											

Primary read-out data: blood flows

Carotid blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	49,5	137,6	71,8±18,9
End of Induction of Cardiogenic shock	52,5	302,2	95±63,8

Asc. aortic blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-243,7	3743,8	712,5±1050,5
End of Induction of Cardiogenic shock	-70	2396,2	199,3±478,1

Circumflex blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-80,9	20,8	-36,1±24,2
End of Induction of Cardiogenic shock	-147,2	43,6	99,1±42,3

Renal artery blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	87,3	203,6	129,6±32,4
End of Induction of Cardiogenic shock	-15,3	129,1	10,2±30,8

Distal aortic blood flow – cannula outlet [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	7,5	1864,4	501,5±441,3
End of Induction of Cardiogenic shock	211,9	1097,5	887,7±240,0

Primary read-out data: blood pressures

Carotid blood pressure

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	113,3	142,0	128,1±9
End of Induction of Cardiogenic shock	60,8	90,9	67,7±7,1

Asc. aortic blood pressure

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	109,2	137,9	123,8±8,9
End of Induction of Cardiogenic shock	52,3	83,7	59,9±7,7

Distal aortic pressure – cannula outlet

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	88,0	125,0	104,3±11,4
End of Induction of Cardiogenic shock	36,2	61,1	42,8±6,4

Primary read-out: Hemolysis

Step	Setting	fHb [mmol/L]	LDH [U/L]	Bilirubin total [µmol/L]	Bilirubin direct [µmol/L]
0	Baseline	0,01	584	≤ 3	≤ 3
1	NSNP1	< 0,01	430	≤ 3	≤ 3
7	NSNP4	0,01	467	≤ 3	≤ 3
16	CSNP4	0,01	522	≤ 3	≤ 3

No signs of hemolysis were identified

Left Heart Performance

The results of CO, CI and SV shown in the table are based on the Swan-Ganz Measurements.

Condition	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min]	SV [mL]
-----------	-----------------	-----------------	---------

Baseline	3.8	1.9	60.8
End of Induction of Cardiogenic shock	0.8	1.4	15.4

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]
No shock	1	1.9	0.9	23.9	1.8	0.9	22.2
	2	1.1	0.6	13.8	1.1	0.6	14.0
	3	0.8	0.5	9.4	1.0	0.5	8.1
	4	1.1	0.6	13.5	1.0	0.5	11.6
Cardiogenic shock	1	1.7	0.9	28.2	1.0	1.0	21.0
	2	2.2	1.1	25.7	2.0	1.0	23.9
	3	2.3	1.2	25.3	2.1	1.1	21.8
	4	2.4	1.2	21.4	2.5	1.2	24.4

Data from PV loop

Condition	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
Baseline	188,3	-2,723
End of Induction of Cardiogenic shock	61,6	-2,948

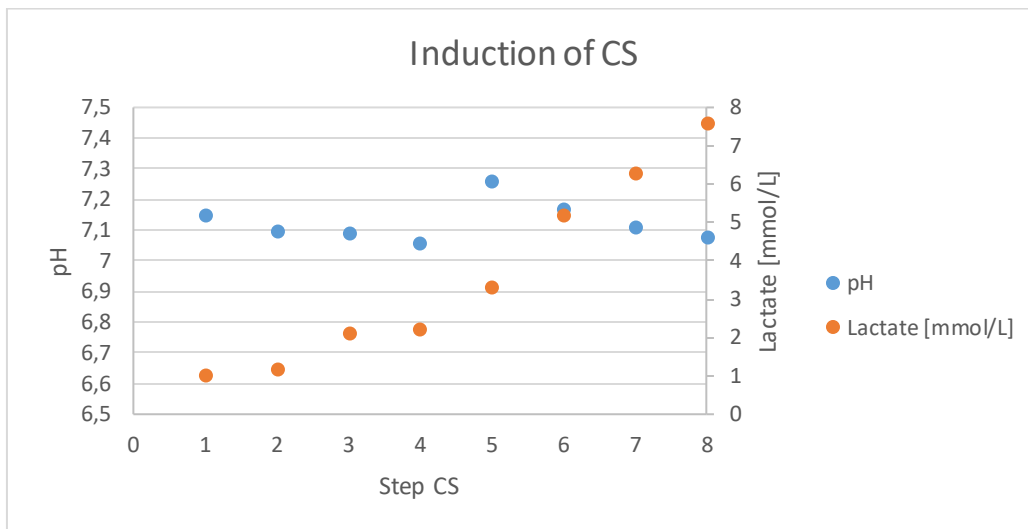
Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile		Pulsatile	
		LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
No shock	1	44,9	-4,179	42,18	-3,784
	2	38,86	-3,792	68,54	-4,241
	3	50,32	-5,767	64,71	-4,147
	4	77,68	-4,526	73,1	-4,637
Cardiogenic shock	1	103,5	-2,503	108,9	-2,219
	2	89,42	-2,321	82,96	-3,305
	3	80,33	-3,535	72,96	-3,697
	4	65,91	-4,132	65,39	-2,954

In conclusion, we were able to reproduce the shock model and to obtain a reduction in cardiac performance. Although the PV loop read out was not reliable, this was shown not only by a decrease in cardiac output and index as measured by Swan Ganz catheter using thermodilution as well as arterial blood gas analysis, but also verified by echocardiography. PV loop data and analysis was reviewed and suboptimal catheter position in relation to the left ventricular apex was believed to be the reason for this. Special attention was given to catheter position to optimize this measurement during the next two experiments. **During the shock phase, with increasing levels of hemodynamic support we were able to increase CO >40 %.**

Animal nr 7

Performed on December 16th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV** mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo [%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	48,2	9097	83,8	101	5,7	3,1	71,8	7,41	1,4	5,2	19
shock	35#	1761	30,2	37	1,3	0,7	25,3	7,06	8,6	7,1	27
*PV Loop, **Swan-Ganz, # unreliable											

Primary read-out data: blood flows

Carotid blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	70,9	425,5	212,8±73,3
End of Induction of Cardiogenic shock	26,7	342,8	71,4±79

Asc. aortic blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-467,5	4120	811,7±1290,5
End of Induction of Cardiogenic shock	-280	1922,5	85,8±509,7

1.1.1.1 Circumflex blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-75,1	-5,6	-35,7±15,3
End of Induction of Cardiogenic shock	-200,9	72,5	-43,3±39,2

Renal artery blood flow [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	53,8	3092,5	2039,4±537,3
End of Induction of Cardiogenic shock	48,8	893,8	155,7±205,8

Distal aortic blood flow – cannula outlet [mL/min]

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-785	1801,9	691,7±458,4
End of Induction of Cardiogenic shock	-741,3	-263,8	-664±117,7

Primary read-out data: blood pressures

Carotid blood pressure

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	31,6	106,9	93,3±8,5
End of Induction of Cardiogenic shock	21,4	45,4	27,3±5,9

Asc. aortic blood pressure

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	30	105,1	94,1±7,9
End of Induction of Cardiogenic shock	18,8	51,1	26,2±7,6

Distal aortic pressure – cannula outlet

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	40,8	120,2	99±11,6
End of Induction of Cardiogenic shock	30,2	57,5	35,9±6,5

Primary read-out: Hemolysis

Step	Setting	fHb [mmol/L]	LDH [U/L]	Bilirubin total [µmol/L]	Bilirubin direct [µmol/L]
0	Baseline	0,01	407	≤ 3	≤ 3

8	NSNP4	0,01	360	≤ 3	≤ 3
9	CSNP1	<0,01	407	≤ 3	≤ 3
16	CSP4	0,01	427	≤ 3	≤ 3

No signs of hemolysis were identified

Left Heart Performance

The results of CO, CI and SV shown in the table are based on the Swan-Ganz Measurements.

Condition	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min]	SV [mL]
Baseline	5,7	3,1	83,8
End of Induction of Cardiogenic shock	1,2	0,6	24,8

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]
No shock	1	4,4	2,4	56,8	3,5	1,9	42,7
	2	3,7	2,0	46,1	3,7	2,0	45,5
	3	2,6	1,4	30,6	1,6	1,0	18,7
	4	2,0	1,1	22,7	1,9	1,0	21,0
Cardiogenic shock	1	1,3	0,7	30,2	1	1	39,0
	2	1,8	1,0	31,0	1,8	1,0	26,4
	3	1,4	0,8	15,1	2,2	1,2	25,2
	4	2,2	1,2	22,9	4,1	2,2	43,5

Data from PV loop

Condition	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
Baseline	201,4	2,077
End of Induction of Cardiogenic shock	58,67	1,406

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile		Pulsatile	
		LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
No shock	1	120,4	2,449	121,5	1,906
	2	130,9	2,101	132,1	2,596
	3	85,31	1,658	56,81	-0,2014
	4	53,9	-0,6071	50,05	3,899
Cardiogenic shock	1	85,92	1,598	113,5	1,855
	2	87,67	0,9672	76,35	0,8244
	3	45,79	-0,0282	235,2	0,1658
	4	323,7	0,4041	0,0572	2,085

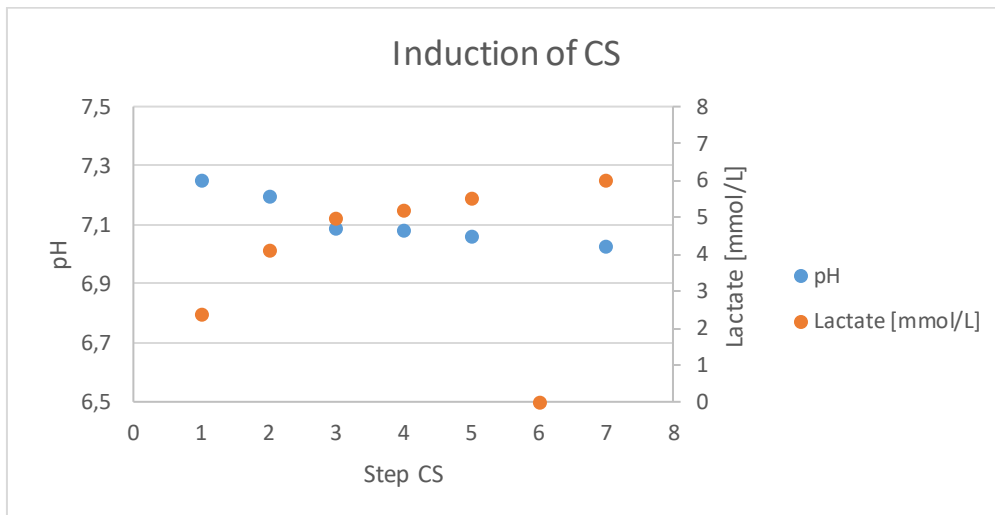
During this experiment, no specific adjustments were made to the general set-up and measurements. Instrumentation and cannulation were uneventful, 4 liters of ECMO flow could be achieved. During shock induction we saw a clear reduction in LV performance as underlined by diminished cardiac output, stroke volume and stroke work. The decrease in PV loop derived LV ejection fraction that we observed was less profound due to an actual decrease in LV geometry because of extensive myocardial edema as witnessed with echocardiography, an observation we also made in the other animals. Echocardiography however also confirmed the markedly decreased LV function. During the shock phase, with increasing levels of hemodynamic support we were able to increase CO >40 %.

Animal nr 8

Performed on December 17th 2021. Present during the experiment:

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

Again, during this experiment, no specific adjustments were made to the general set-up and measurements. Instrumentation and cannulation were uneventful, 4 liters of ECMO flow could be achieved. We tried to further optimize the PV loop measurements. Before induction of shock perfect PV loop data were acquired. With minor adjustments of the position of the PV loop catheter during the shock phase, we were again able to acquire PV loops which gave reliable hemodynamic read-out. Once again, all the other parameters pointed toward a consistent decrease of ventricular function to 1/3 or less compared to baseline.



	LVEF* [%]	SW* mmHg*mL	SV** mL	MAP (aorta) mmHg	CO ** L/min	CI ** L/min/m ²	LVEF Echo [%]	pH	Lactate [mmol/L]	Hb [mmol/L]	Ht [%]
baseline	60,7	3892	86,8	104	6,4	3,4	67,5	7,48	0,7	5,4	19
shock	19,5	1068	27,5	48	1,6	0,8	21,0	7,18	5,6	7,6	30
*PV Loop, **Swan-Ganz,											

We report the following data on all read-outs. The purpose of this depiction is to show that we reliable can measure nearly all of the parameters set forth in the original application.

Primary readouts: blood flows

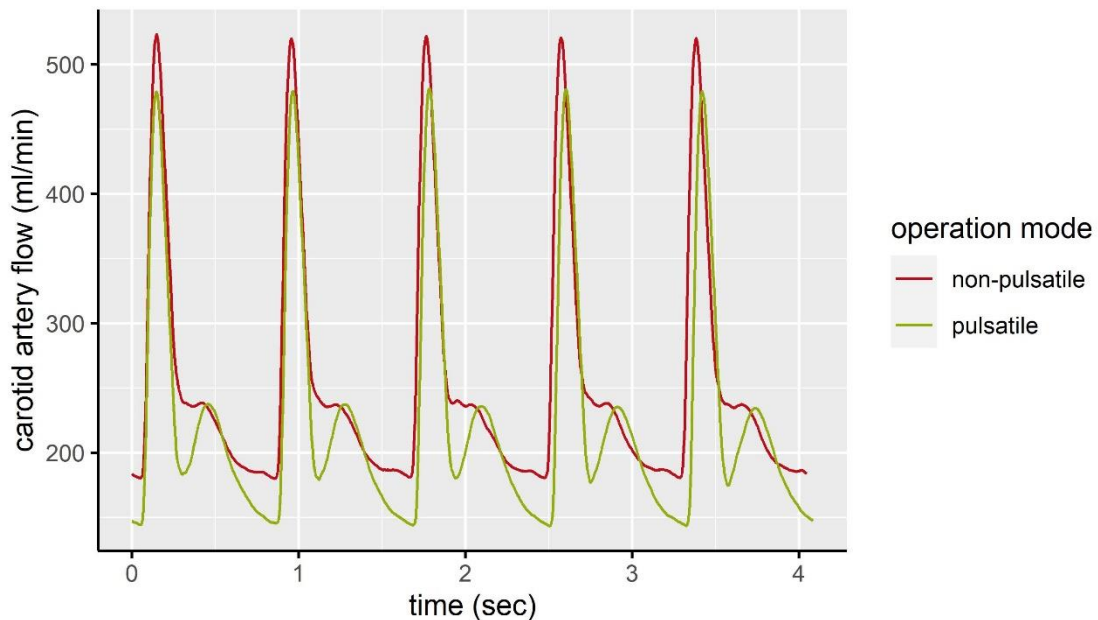
Carotid artery blood flow (mL/min)

Condition	Min	Max	Mean \pm SD
Baseline	231,1	420,8	304,5 \pm 53
End of Induction of Cardiogenic shock	77,7	515	130,1 \pm 96,1

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean \pm SD	Min	Max	Mean \pm SD
No shock	1	131,3	391	190,1 \pm 61,3	158,7	387,2	226,7 \pm 56
	2	224,2	381,9	278,6 \pm 45,1	218,7	383,3	279,2 \pm 44,6
	3	203,6	353,9	243,7 \pm 36,5	203,4	344,2	251,6 \pm 36,6
	4	216,6	319,1	243,3 \pm 26,7	203	324,9	239,4 \pm 34,9
Cardiogenic shock	1	78,4	476,3	134,4 \pm 94,6	43,1	355,6	86,8 \pm 66,2
	2	179,9	523	254 \pm 93,6	143,1	481	226,3 \pm 89,2
	3	129,2	307,9	169,2 \pm 50,9	137,5	345,6	192,6 \pm 59,1
	4	113,9	212	144,1 \pm 25,6	107,4	201,3	133,2 \pm 26,1

Example of real-time carotid artery flow measurement. These curves depict the subtle differences between the pulsatile and non-pulsatile operating mode:

carotid artery flow, animal 8, CS, 2 l/min



Ascending aortic blood flow (mL/min)

Condition	Min	Max	Mean \pm SD
Baseline	-8,8	3786,3	934,3 \pm 1227

End of Induction of Cardiogenic shock	-313,8	987,5	60,4±229,2
---------------------------------------	--------	-------	------------

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	-245	2711,2	502,6±893,7	-250	2845	561,8±957,7
	2	-265	3261,2	667,9±1118,1	-248,8	3021,3	590,5±1015,3
	3	-252,5	2010	352,8±669,1	-256,3	2455	430,9±812,4
	4	-146,2	1021,3	150,1±323,8	-173,7	1011,2	168,2±353,4
Cardiogenic shock	1	-300	880	65,1±216	-291,3	817,5	28,9±176,4
	2	-132,5	1028,7	187,8±290,8	-152,5	1032,5	177,2±286,3
	3	-185	627,5	82,2±192,6	-171,2	702,5	120,2±217,3
	4	-215	358,7	21,4±129,4	-213,7	331,2	18,1±123,7

Circumflex blood flow (mL/min)

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-0,6	156,1	38,5±20,4
End of Induction of Cardiogenic shock	-8	144,6	81,4±30,6

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	-18,9	79,6	33,7±17,6	-18,4	96,5	35,1±19,2
	2	0,1	109,1	49,3±22,1	-10,8	96,4	40,6±20,6
	3	-9,4	52,4	26,1±16,1	-8,8	59,3	32±15,6
	4	-9,5	54,6	20±12,5	-11,1	53,7	27,5±13,6
Cardiogenic shock	1	-8,1	138,7	81,9±30,9	-65,9	159,1	60,4±31,7
	2	40,8	243,2	169,5±61,4	47,1	230,9	160±58,7
	3	26,7	332,9	144±60,1	37,4	345,6	161,9±68,5
	4	26,1	167,5	99,1±40,5	29,6	207	115,6±46,9

Renal artery blood flow (mL/min)

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	89,8	206,5	112±16,4
End of Induction of Cardiogenic shock	1,5	206,5	13,1±23,8

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	95,9	181,3	124,1±23,2	96,3	206,5	132±23
	2	192,6	306,3	240±30	166,9	270,4	213,2±27,6
	3	176,9	280,3	216,2±24,2	198,1	309,8	238,3±27,3
	4	177,4	232,9	198,6±14,4	172,8	247,3	203±18,3
Cardiogenic shock	1	0,6*	206,5*	12,6±23,5	8,6	92,4	19,2±18,2
	2	62,6	165,9	86,3±26,4	48,8	148,6	73,9±27,2
	3	89,9	165,4	108,6±18,6	83,6	345,6	102,9±20,3
	4	108,9	155,4	120,6±12	100	139,8	111,2±9,2

*Measurement possibly not reliable

Distal aortic blood flow – cannula outlet (mL/min)

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	-878,1	1877,5	827,5±364,6
End of Induction of Cardiogenic shock	-878,1	3,1	-675,2±148,3

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	-561,9	727,5	-207,7±309,7	-1580,6	944,4	-148,1±786,8
	2	-937,5	-126,3	-626,6±218,9	-1951,9	102,5	-726,1±535,7
	3	-1428,1	-872,5	-1238,8±129,1	-2285,6	-782,5	-1165,1±445,4
	4	-2054,4	-1673,1	-1904,1±84,6	-3083,8	-1545	-1921±453,7
Cardiogenic shock	1	-878,1	-75,6	-677±147,2	-1536,3	88,8	-632,9±302,6
	2	-1331,9	-294,4	-1124,5±256,7	-1998,1	355,6	-1061,1±605,9
	3	-1773,8	-1213,8	-1625,9±142,9	-2148,8	345,6	-1551,9±330,2
	4	-2308,1	-1900	-2174±90,6	-2425,6	-1911,3	-2147,3±129,6

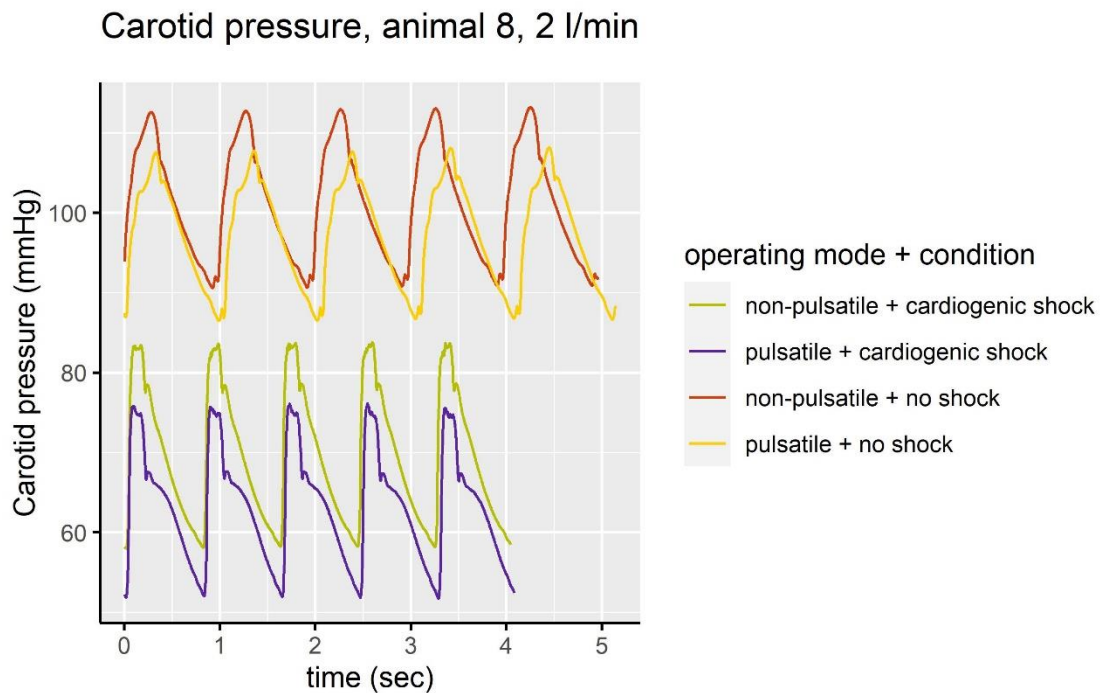
Primary read outs: blood pressures

Carotid artery blood pressure (mmHg)

Condition	Min	Max	Mean ±SD
Baseline	90,9	116	104,2±7,6
End of Induction of Cardiogenic shock	28,2	90,9	36,9±6,9

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	69	89,8	79,4±6,4	74,3	95,1	85,6±6,3
	2	90,6	113,2	101,3±7,1	86,5	108,2	97,3±6,6
	3	79,2	94,2	86,4±4,7	86,8	106,5	96,2±5,7
	4	80	91,2	85,2±3,4	80,9	96,8	88,4±4,2
Cardiogenic shock	1	28,2	90,9	37±6,8	18,9	39	24,2±4,4
	2	58	83,8	69,7±8,3	51,7	76,1	63,3±7,1
	3	59,6	74,6	66,3±4,7	61,2	77,7	70,2±5,3
	4	65,4	74,4	68,8±2,7	62,3	70,8	65,6±2,7

Example of real-time carotid artery blood pressure measurement. These curves depict the subtle differences between the pulsatile and non-pulsatile operating mode:



Ascending aortic blood pressure (mmHg)

Condition	Min	Max	Mean \pm SD
Baseline	96,4	120,2	108,6 \pm 7,4
End of Induction of Cardiogenic shock	32,7	97	42,1 \pm 7,7

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean \pm SD	Min	Max	Mean \pm SD
No shock	1	73,6	94,5	84,1 \pm 6,3	79	99,4	90,2 \pm 6,1
	2	95,6	117,9	106,4 \pm 7	91,5	112,7	102,3 \pm 6,4
	3	84,2	99,4	91,4 \pm 4,6	91,9	111	101,2 \pm 5,6
	4	84,7	96,6	90,3 \pm 3,3	85,9	102	93,5 \pm 4,8
Cardiogenic shock	1	33,2	97	42,2 \pm 7,6	23,3	47,6	29,1 \pm 5,1
	2	63,8	92,9	75,9 \pm 8,8	57,3	85	69,2 \pm 7,5
	3	65,2	81,4	72,1 \pm 4,7	67	84,5	76 \pm 5,4
	4	71	79,8	74,4 \pm 2,6	67,7	76,1	71,2 \pm 2,7

Distal aortic blood pressure – canula outlet (mmHg)

Condition	Min	Max	Mean \pm SD
Baseline	94,7	125,5	109,4 \pm 9,8
End of Induction of Cardiogenic shock	32,5	95,6	41,5 \pm 8,4

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean \pm SD	Min	Max	Mean \pm SD

No shock	1	72,3	100,4	84±8,4	76,8	109,8	90,1±9,3
	2	93,8	119,9	106±8,6	89,5	119,2	101,9±8,6
	3	82,1	102,4	90,5±6,1	90	116,5	100,4±7,4
	4	82,5	97,6	88,7±4,4	85,7	100,1	92±4,2
Cardiogenic shock	1	32,5	95,6	41,6±8,3	22,5	48,7	28,3±6,1
	2	60,9	105,1	74,6±12,3	54,9	93,4	68±12
	3	62,5	86,2	70,4±6,6	66,3	96,7	74,5±8,4
	4	67,4	81,5	72,4±3,7	65,2	76,9	69,2±2,8

Primary readouts: hemolysis

The blood samples were drawn on the venous site. The values to evaluate hemolysis were taken at baseline, after finishing the different settings in no shock condition after induction of cardiogenic shock and at the end of the experiment to investigate the occurrence of hemolysis.

No signs of hemolysis were identified.

Step	Setting	fHb [mmol/L]	LDH [U/L]	Bilirubin total [μmol/L]	Bilirubin direct [μmol/L]
0	Baseline	0,01	399	≤ 3	≤ 3
8	NSNP4	0,02	424	≤ 3	≤ 3
9	CSP1	0,01	441	≤ 3	≤ 3
16	CSNP4	0,01	533	≤ 3	≤ 3

Primary readouts: left heart performance

The results of cardiac output (CO), cardiac index (CI) and stroke volume (SV) shown in the table are based on the Swan-Ganz Measurements. Depending on mode and level of support, we were able to increase CO >40%.

Condition	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min]	SV [mL]
Baseline	6,4	3,4	86,8
End of Induction of Cardiogenic shock	1,6	0,8	27,5

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]	Mean CO [L/min]	Mean CI [L/min/m ²]	SV [mL]
No shock	1	3,4	1,8	61,2	3,1	1,7	52,2
	2	4,3	2,3	73,4	3,5	1,9	60,9
	3	2,5	1,3	44,6	3,0	1,6	54,2
	4	2,3	1,2	37,2	2,6	1,4	42,6
	1	2,0	1,0	28,0	1,0	0,6	29,5

Cardiogenic shock	2	3,6	1,9	48,2	2,5	1,3	35,7
	3	2,5	1,4	30,5	2,6	1,4	30,3
	4	1,9	1,0	24,2	1,8	0,9	22,1

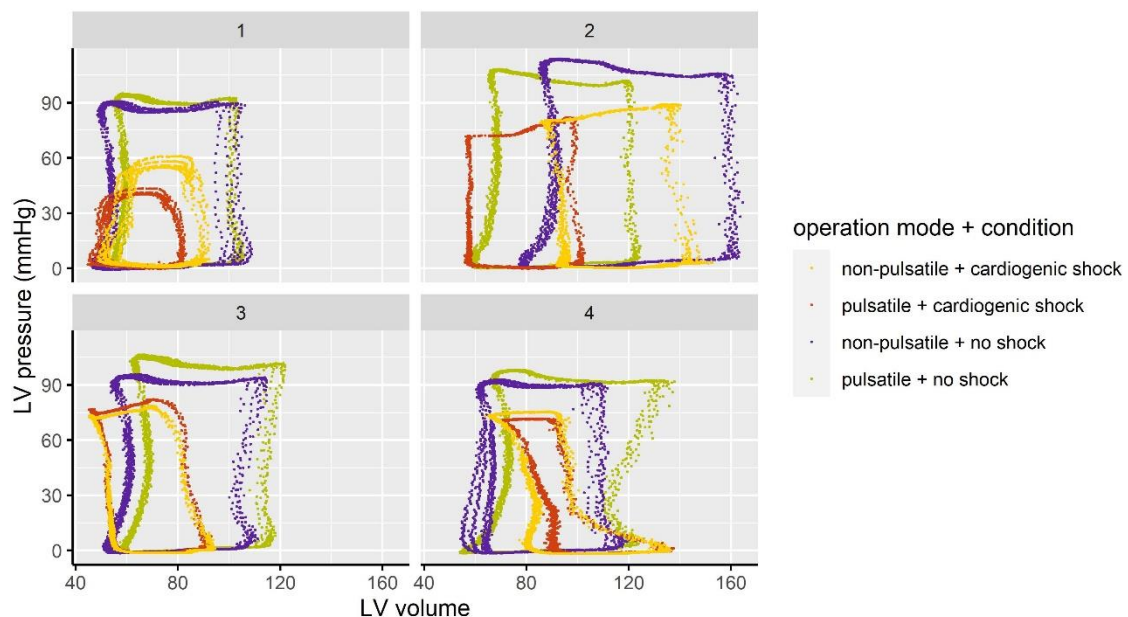
The values were measured by means of the PV-loop catheter.

Condition	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
Baseline	165	5,7
End of Induction of Cardiogenic shock	82,07	2,452

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile		Pulsatile	
		LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]	LVEDV [mL]	LVEDP [mmHg]
No shock	1	102,2	2,081	98,0	2,691
	2	145,8	4,333	115,8	3,102
	3	101,7	0,698	108,5	1,68
	4	109,7	0,287	107,1	0,244
Cardiogenic shock	1	82,07	2,452	88,79	3,841
	2	146,4	3,245	100,8	3,285
	3	92,6	0,677	91,15	1,289
	4	132,5	-0,391	132,1	-0,481

Examples of PV loops. The values at 2 litres of support do not seem to be reliable.

Left ventricular measurements for different blood flows (1-4 l/min)



Organ perfusion

The given lab parameters shown in this tables are based on the arterial blood samples.

Condition	pH	Lactate [mmol/L]	HCO ₃ ⁻ [mmol/L]
Baseline	7,48	0,7	29,5
End of Induction of Cardiogenic shock	7,18	5,6	14,8

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		pH	Lactate [mmol/L]	HCO ₃ ⁻ [mmol/L]	pH	Lactate [mmol/L]	HCO ₃ ⁻ [mmol/L]
No shock	1	7,49	0,8	25,8	7,51	0,9	27,5
	2	7,5	0,8	24,7	7,5	0,9	24,7
	3	7,55	0,8	25,4	7,55	0,9	26,1
	4	7,59	0,9	24,3	7,59	0,9	25
Cardiogenic shock	1	7,18	5,6	14,8	7,15	5,7	14,4
	2	6,98	7,3	13,2	7,08	6,1	14,1
	3	6,99	7	13	6,98	7,1	12,7
	4	7,08	6,2	14,6	7,03	6,5	13,6

Condition	pO ₂ [mmHg]	pCO ₂ [mmHg]	Hct [%]
Baseline	257	40	19
End of Induction of Cardiogenic shock	65	41	30

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		pO ₂ [mmHg]	pCO ₂ [mmHg]	Hct [%]	pO ₂ [mmHg]	pCO ₂ [mmHg]	Hct [%]
No shock	1	284	32	15	289	33	16
	2	290	29	<15	294	29	<15
	3	290	26	15	288	27	<15
	4	292	21	17	299	22	18
Cardiogenic shock	1	41	65	30	73	44	31
	2	29	87	35	65	57	32
	3	46	79	35	40	82	36
	4	86	58	32	73	66	35

Blood flow, blood pump speed and blood pressure within the extracorporeal circuit (ECC)

Blood flow [L/min]

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	1	1	1±0	1	1	1±0
	2	2	2,1	2±0	1,9	2,3	2,1±0
	3	2,8	3	3±0	2,9	3,2	3±0
	4	4	4	4±0	4	4	4±0
Cardiogenic shock	1	1	1,2	1±0	1,0	1,4	1,0±0,0
	2	1,4	2	2±0	1,9	2	2±0
	3	2,8	3	3±0	2,8	3,2	3±0
	4	3,8	3,8	3,8±0	3,6	4,1	3,9±1,5

Pump speed [rpm]

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean +SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	3900	4300	4126±92	3700	4500	4061±106
	2	5000	5200	5071±57	4100	5600	5112±83
	3	5500	5900	5782±48	5600	6400	5824±66
	4	6700	6900	6802±26	6400	7000	6733±83
Cardiogenic shock	1	3500	4100	3890±117	3100	4100	3355±132
	2	4000	5700	5310±140	4400	5300	4754±148
	3	4500	6400	6312±115	6000	7000	6171±111
	4	9200	9300	9276±43	7100	9300	8202±870

P1 (drainage pressure) [mmHg]

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean +SD	Min	Max	Mean ± SD
No shock	1	19	24	22 ± 1	13	21	19 ± 1
	2	6	11	8 ± 1	-7	10	3 ± 1
	3	-17	-7	-12 ± 2	-31	-8	-14 ± 2
	4	-49	-42	-45 ± 2	-56	-39	-49 ± 3
Cardiogenic shock	1	22	29	25 ± 1	15	24	23 ± 1
	2	4	9	6 ± 1	-2	9	4 ± 1
	3	-19	-14	-15 ± 1	-39	-8	-19 ± 2
	4	-285	-272	-279 ± 3	-289	-50	-166 ± 93

P2 (between pump and oxygenator) [mmHg]

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean +SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	98	118	109 ± 4	100	113	114 ± 4
	2	141	152	149 ± 1	142	177	154 ± 3
	3	165	180	173 ± 3	169	226	181 ± 4
	4	210	218	215 ± 1	198	226	214 ± 4
Cardiogenic shock	1	80	108	98 ± 5	71	112	80 ± 6
	2	138	169	160 ± 6	114	166	131 ± 10
	3	196	214	207 ± 3	179	266	202 ± 7
	4	238	243	241 ± 1	149	252	240 ± 10

P3 (after oxygenator) [mmHg]

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean + SD	Min	Max	Mean ± SD
No shock	1	107	127	118 ± 4	108	121	122 ± 4
	2	145	157	153 ± 1	147	177	158 ± 3
	3	163	178	172 ± 2	168	220	179 ± 4
	4	201	209	206 ± 1	191	215	205 ± 4
	1	88	116	106 ± 5	79	117	88 ± 5
	2	141	172	163 ± 6	117	166	134 ± 10

Cardiogenic shock	3	192	210	204 ± 3	176	256	198 ± 7
	4	229	233	231 ± 1	148	239	228 ± 9

ΔP (P2-P3) [mmHg]

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile			Pulsatile		
		Min	Max	Mean ±SD	Min	Max	Mean ±SD
No shock	1	-10	-8	-9 ± 1	-10	-7	-8 ± 0
	2	-5	-4	-5 ± 0	-5	0	-3 ± 1
	3	-2	4	1 ± 2	0	6	1 ± 1
	4	8	10	9 ± 0	7	11	9 ± 1
Cardiogenic shock	1	-10	-7	-8 ± 1	-8	-5	-8 ± 1
	2	-3	-2	-3 ± 0	-4	0	-2 ± 1
	3	3	5	4 ± 0	2	10	5 ± 1
	4	1	15	12 ± 2	9	11	10 ± 0

Transmission of hemodynamic energy

For the calculation of hemodynamic energy the following formulas were used:

$EEP [mmHg] = \frac{\int_{t_1}^{t_2} fp dt}{\int_{t_1}^{t_2} f dt}$	<p>f = flow p = pressure EEP = energy equivalent pressure SHE = surplus hemodynamic energy THE = total hemodynamic energy MP = mean pressure (1/3 Max - 2/3 Min)</p>
$SHE \left[\frac{ergs}{cm^3} \right] = 1332 \times (EEP - MP)$	<p>The constant 1332 converts pressure from units of mmHg to dynes/cm² (1 mm Hg = 1332 dynes/cm²; 1 dyne/cm² = 1 erg/cm³)</p>
$THE \left[\frac{ergs}{cm^3} \right] = 1332 \times EEP$	

The calculated values are shown in the following table.

Asc. Aortic pressure

Condition	Flow [L/min]	Non-pulsatile				Pulsatile			
		SHE [erg/cm ³]	THE [erg/cm ³]	EEP [mmHg]	EEP/MP ratio	SHE [erg/cm ³]	THE [erg/cm ³]	EEP [mmHg]	EEP/MP ratio
Cardiogenic shock	1	25255	81424	61,1	45,0	27876	69692	52,3	66,7
	2	14697	112595	84,5	15,0	13738	102316	76,8	15,5
	3	10494	104587	78,5	11,2	10116	107166	80,5	10,4
	4	13465	112006	84,1	13,7	14738	108679	81,6	15,7

General conclusion

After performing 8 animal experiments we have been able to reproduce the animal model of Ostadal et al. In the final four animals, we have consistently induced a state of shock without any serious adverse events. We were able to execute the study protocol and **get reliable read-outs regarding nearly all pre-specified (primary) read-outs**. After a steep learning curve in the first animals, PV loop measurements are now believed to be consistently reliable in state of shock. We show that cardiac performance decreases in all experiments to less than one third of baseline as also evidenced by SG and echocardiographic assessment. **We also show that in this specific shock model, the iCor system can achieve a 40% increase or more in cardiac output as well as a significant increase in flows and mean perfusion pressures as illustrated in animal number 8.**

We believe this model is suitable to assess in detail the performance of the Synchronized Cardiac Support with the 3 different oxygenator kits. Together with an active involvement of cardiothoracic surgeons with expertise in large animal research and a detailed review of every case with the IvD, we therefore believe that we have met the requirements as stated by the CCD.

Note IvD:

5.1 lid2e was present during parts of the experiment. She received explanation of several technical aspects of the experiment from **5.1 lid2e** and **5.1 lid2e**. She paid specific attention to communication and cooperation between the members of the surgical team and preparedness for and action during unexpected events.

The team communication and cooperation was excellent. Team members knew their role and that of others and respected each other's competence. The atmosphere was relaxed. Hence any unexpected event (eg femoral artery rupture, see above) was tackled calm and professionally.

Based on the results, the IvD expects the remainder of the project, if granted, to be completed successfully.



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

Datum 29 april 2022

Betreft Adviesnota tussentijdse rapportage AVD202114395

Project: Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system"

Proces

In de CCD vergadering van 12 maart 2021 is deze aanvraag besproken (zie map 'oorspronkelijke stukken AVD202114395'). Het betreft het opzetten van een varkensmodel voor cardiogene shock voor het testen van kunstlongen in combinatie met een nieuw ontwikkelde hartpomp. De DEC had toen twijfels bij de haalbaarheid van het experiment, omdat het model als zodanig niet eerder was toegepast in varkens en de onderzoeksgroep mogelijk niet beschikte over de juiste kennis en ervaring. In navolging van het DEC advies heeft de CCD toen een opschortende voorwaarde opgelegd. Volgens deze voorwaarde mocht de onderzoeker een pilot uitvoeren in 4 varkens, waarna een met de IVD afgestemde rapportage zou worden opgesteld waaruit de geschiktheid van het model met betrekking tot de onderzoeksvraag zou blijken.

De eerste terugkoppeling is besproken in de vergadering van 10 september 2021 (zie map 'oorspronkelijke stukken AVD202114395-1'). Er was nog niet voldoende aangetoond dat het voorgestelde model de goede resultaten gaf om de onderzoeksvraag te beantwoorden. Wel was een leercurve in de resultaten te zien. De CCD heeft hierom, [in navolging van het DEC advies](#), nog 4 dieren toegewezen om het model te optimaliseren. De onderzoeker dient aan te tonen dat de dieren een hartfunctie overhouden van 1/3 [van ten opzichte van de](#) de baseline parameters en dat de uitleesparameters betrouwbaar afgelezen kunnen worden.

Aan de hand van de tweede tussentijdse rapportage zou de CCD definitief besluiten of de 99 resterende varkens uit de aanvraag ook vergund worden. Er is besloten hiervoor wederom advies van de DEC te vragen, mede gezien het gegeven dat er in deze DEC een expert op het gebied van cardiologie zit. Inmiddels zijn zowel de rapportage als het DEC advies ontvangen.

Er zijn over de rapportage door het Secretariaat geen vragen gesteld aan de DEC of aanvrager.

Bijzonderheden rapportage

De aanvrager geeft aan na het uitvoeren van 8 dierproeven het diermodel te kunnen reproduceren. In deze pilot is naast de aanpassing van de PV-loop meting ook gebruik gemaakt van echocardiografie om de hartfunctie goed te kunnen beoordelen. De rapportage laat zien dat naast de verwachte reductie in hartfunctie ook de metingen goed uitgevoerd konden worden. Hierbij heeft de aanvrager bij de laatste 4 dieren consequent een shocktoestand veroorzaakt zonder ernstige bijwerkingen. In alle experimenten nemen de

Intern gebruik

hartprestaties af tot minder dan een derde van de uitgangswaarde. De aanvrager geeft aan dat het schokmodel bij dier nr. 8 het iCor-systeem een toename van meer dan 40% in het hartminuutvolume kan bereiken, evenals een toename van de stromen en gemiddelde perfusiedrukken.

DEC advies

Citaat DEC advies

C1: De beoordeling van het project heeft geleid tot een hernieuwde discussie over de inzetbaarheid van het model. Er is wel een daling van hartfunctie (alhoewel niet bij alle dieren). Er lijkt geen duidelijk verschil tussen de methodieken. Een van de onderzoekers heeft het klinisch belang voor de IC meer toegelicht. Daarbij is de argumentatie vanuit de kliniek belangrijk.

Citaat DEC advies ethische afweging

1. Niet gewijzigd ten opzichte van het oorspronkelijke advies

2. De DEC is na het bestuderen van de tussenrapportage nog steeds niet volledig overtuigd. Er is uitvoerig gediscussieerd binnen de commissie. Een van de leden met expertise op het onderzoeksgebied heeft veel commentaar op de aanvraag, maar een aantal leden stellen dat er een grens moet zijn waar de DEC aanbevelingen c.q. vragen moet stellen. De onderzoeker ziet ook de variatie in de verkregen data en een mogelijk probleem met betrekking tot extrapolatie, maar vindt zelf de resultaten (significant verschil of niet) hoe dan ook relevant voor de kliniek, want er is sprake van fundamenteel beschrijvend onderzoek. Er is gediscussieerd of er wederom een tussenstap opgenomen moet worden of niet. De DEC wil zich onthouden van verdere begeleiding, omdat dit niet haar taak is. Maar verschillende leden hebben wel hun zorg uitgesproken over de toepasbaarheid van het model.

3. De DEC adviseert een verlengde pilot, waarbij en waarna de IvD verder het toezicht houdt. De IvD kan per experiment op grond van de resultaten vaststellen of het model geschikt is voor verdere experimenten. De IvD heeft aangegeven daartoe in staat te zijn. De DEC ontvangt wel graag op termijn een terugkoppeling over de resultaten van onderzoekers.

De DEC advies is positief

Voorwaarde: De vergunning volledig toe te kennen maar de IvD wel per stap de experimenten te laten vervolgen op haalbaarheid.

Citaat:

Het advies na de terugrapportage is opnieuw gebaseerd op een meerderheidstandpunt. Wederom is er veel discussie geweest over de inhoud van de terugrapportage en de mate waarin de DEC hier inhoudelijk vragen over stelt. Er is één DEC lid zeer deskundig op dit onderzoeksgebied, waardoor de gestelde vragen erg diep gaan en voor een aantal leden niet goed meer te volgen zijn. Daarbij speelt dat voor andere onderzoeken / aanvragen de DEC vertrouwt op de deskundigheid van de onderzoeker en de IvD om geen onderzoek verder uit te voeren als de pilot data daar geen aanleiding voor geven. Er is overwogen nog een externe deskundige om advies te vragen, maar gezien de deskundigheid van het eigen DEC lid is daar geen gebruik van gemaakt. Eén (1) lid heeft zich onthouden van een oordeel, één (1) lid is niet overtuigd met het volgende argument: het doel is de veiligheid en efficiëntie van drie bestaande longsystemen in combinatie met het iCoresysteem te onderzoeken en vervolgens te evalueren welk systeem het best werkt. Aanname daarbij is dat iCor even goed of beter

werkt dan de bestaande methodiek. Doordat dit nu niet aangetoond is, kan dit lid nu niet instemmen met een positief advies.

De vijf overige leden (5) kunnen instemmen met een positief advies, omdat blijkt dat het onderzoek meer beschrijvend is dan uit het vorige gesprek bleek. De onderzoeker heeft het klinisch belang voor de IC meer toegelicht. Daarbij is belangrijk dat ook als het resultaat zou zijn dat er geen verschil is, dit een belangrijke uitkomst is, aangezien de pomp al op de markt is. Daarnaast zijn deze leden van mening dat ondanks twijfels over de aangeleverde data, de kliniek wel profijt kan hebben van het onderzoek, namelijk kennis over of de kits van toegevoegde waarde zijn. Geen verschil is immers ook belangrijk om aan te tonen. Het feit dat het onderzoek onder terminale anesthesie wordt uitgevoerd is voor de DEC een relevant aspect in de gemaakte afweging. De afweging zou anders zijn als de dieren weer wakker zouden worden.

Voorstel 5.1 lid2h

In de aanvullende voorwaarde staat dat de onderzoeker dient aan te tonen dat de dieren een hartfunctie overhouden van 1/3 van de baseline parameters en dat de uitleesparameters betrouwbaar afgelezen kunnen worden. Wanneer dit positief beantwoord zou worden, zal de rest van de dieren voor het vervolg experiment worden toegekend. 5.2 lid1

5.2 lid1

De DEC adviseert in haar ethische afweging een verlengde pilot, echter is in de vorige beschikking opgenomen dat aan de hand van deze rapportage een definitief besluit wordt genomen over de resterende 99 dieren op de vergunningsaanvraag. Daarnaast stelt de DEC voor om de dieren te vergunnen met als voorwaarde de IvD per stap de experimenten te laten vervolgen op haalbaarheid. Het

5.2 lid1

5.2 lid1

Met opmerkingen [5.1 (1):5.2 lid1



Advies aan CCD

Datum 03 mei 2022

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114395-2

Instelling: 5.1 lid2h
Onderzoeker: 5.1 lid2e
Project: Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system
Betreft: Wijziging
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

1

Voor aanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395 is een wijzigingsaanvraag ingediend.

Deze is geregistreerd als AVD 5.1 lid2h 202114395-2.

Proces	Er zijn geen vragen gesteld aan de DEC of de aanvrager.
Inhoud wijziging	Tussentijdse rapportage op de aanvullende voorwaarde.
Reden wijziging	Tussentijdse rapportage

2

Ingediende meldingen en wijzigingen

Nr.	Datum	Omschrijving
2	10-01-2022	Wijziging Tussentijdse rapportage op de aanvullende voorwaarde.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support			
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	4 / 99	100,0% Terminaal

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>Citaat C1: De beoordeling van het project heeft geleid tot een hernieuwde discussie over de inzetbaarheid van het model. Er is wel een daling van hartfunctie (alhoewel niet bij alle dieren). Er lijkt geen duidelijk verschil tussen de methodieken. Een van de onderzoekers heeft het klinisch belang voor de IC meer toegelicht. Daarbij is de argumentatie vanuit de kliniek belangrijk.</p> <p>Ethische afweging van de DEC: Citaat:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Niet gewijzigd ten opzichte van het oorspronkelijke advies.2. De DEC is na het bestuderen van de tussenrapportage nog steeds niet volledig overtuigd. Er is uitvoerig gediscussieerd binnen de commissie. Een van de leden met expertise op het onderzoeksgebied heeft veel commentaar op de aanvraag, maar een aantal leden stellen dat er een grens moet zijn waar de DEC aanbevelingen c.q. vragen moet stellen. De onderzoeker ziet ook de variatie in de verkregen data en een mogelijk probleem met betrekking tot extrapolatie, maar vindt zelf de resultaten (significant verschil of niet) hoe dan ook relevant voor de kliniek, want er is sprake van fundamenteel beschrijvend onderzoek. Er is gediscussieerd of er wederom een tussenstap opgenomen moet worden of niet. De DEC wil zich onthouden van verdere begeleiding, omdat dit niet haar taak is. Maar verschillende leden hebben wel hun zorg uitgesproken over de toepasbaarheid van het model.3. De DEC adviseert een verlengde pilot, waarbij en waarna de IvD verder het toezicht houdt. De IvD kan per experiment op grond van de resultaten vaststellen of het model geschikt is voor verdere experimenten. De IvD heeft aangegeven daartoe in staat te zijn. De DEC ontvangt wel graag op termijn een terugkoppeling over de resultaten van onderzoekers. <p>De DEC heeft extern advies ingewonnen bij</p>
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- de aanvrager is om aanvullingen gevraagd

De DEC heeft de aanvrager gevraagd toelichting te geven op de tussentijdse rapportage.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

De vergunning volledig toe te kennen maar de IvD wel per stap de experimenten te laten vervolgen op haalbaarheid.

Het uitgebrachte advies is niet gebaseerd op consensus.

Citaat: Het advies na de terugrapportage is opnieuw gebaseerd op een meerderheidstandpunt. Wederom is er veel discussie geweest over de inhoud van de terugrapportage en de mate waarin de DEC hier inhoudelijk vragen over stelt. Er is één DEC lid zeer deskundig op dit

11

onderzoeksgebied, waardoor de gestelde vragen erg diep gaan en voor een aantal leden niet goed meer te volgen zijn. Daarbij speelt dat voor andere onderzoeken / aanvragen de DEC vertrouwt op de deskundigheid van de onderzoeker en de IvD om geen onderzoek verder uit te voeren als de pilot data daar geen aanleiding voor geven. Er is overwogen nog een externe deskundige om advies te vragen, maar gezien de deskundigheid van het eigen DEC lid is daar geen gebruik van gemaakt. Eén (1) lid heeft zich onthouden van een oordeel, één (1) lid is niet overtuigd met het volgende argument: het doel is de veiligheid en efficiëntie van drie bestaande longsystemen in combinatie met het iCoresysteem te onderzoeken en vervolgens te evalueren welk systeem het best werkt. Aannee daarbij is dat iCor even goed of beter werkt dan de bestaande methodiek. Doordat dit nu niet aangetoond is, kan dit lid nu niet instemmen met een positief advies.

De vijf overige leden (5) kunnen instemmen met een positief advies, omdat blijkt dat het onderzoek meer beschrijvend is dan uit het vorige gesprek bleek. De onderzoeker heeft het klinisch belang voor de IC meer toegelicht. Daarbij is belangrijk dat ook als het resultaat zou zijn dat er geen verschil is, dit een belangrijke uitkomst is, aangezien de pomp al op de markt is. Daarnaast zijn deze leden van mening dat ondanks twijfels over de aangeleverde data, de kliniek wel profijt kan hebben van het onderzoek, namelijk kennis over of de kits van toegevoegde waarde zijn. Geen verschil is immers ook belangrijk om aan te tonen. Het feit dat het onderzoek onder terminale anesthesie wordt uitgevoerd is voor de DEC een relevant aspect in de gemaakte afweging. De afweging zou anders zijn als de dieren weer wakker zouden worden.

4 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies
Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het advies is duidelijk aangegeven waarop de terugkoppeling betrekking heeft. U geeft duidelijk weer welke vragen gesteld zijn en wat deze terugkoppeling voor invloed heeft op de eerder genomen ethische afweging.
Zijn we tot besluit van vergunnen gekomen, omdat er aan de aanvullende voorwaarde is voldaan. We gaan niet mee in het minderheidstandpunt van een DEC-lid. Het aantonen dat een van de systemen even goed of beter werkte dan de bestaande methodiek was geen onderdeel van de aanvullende voorwaarde. Het is prettig om de discussie terug te lezen hoe u tot het meerderheidsstandpunt bent gekomen.

5 Inhoudelijke beoordeling

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support	Ja	volgens de richtlijn.

6 Samenvatting

In de aanvullende voorwaarde staat dat de onderzoeker dient aan te tonen dat de dieren een hartfunctie overhouden van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters en dat de uitleesparameters betrouwbaar afgelezen kunnen worden. Wanneer dit positief beantwoord zou worden, zal de rest van de dieren voor het vervolg experiment worden toegekend. **5.2 lid1**

5.2 lid1

De DEC adviseert in haar ethische afweging een verlengde pilot, echter is in de vorige beschikking opgenomen dat aan de hand van deze rapportage een definitief besluit wordt genomen over de resterende 99 dieren op de vergunningsaanvraag.

Daarnaast stelt de DEC voor om de dieren te vergunnen met als voorwaarde de IvD per stap de experimenten te laten vervolgen op haalbaarheid. Het **5.2 lid1**

De DEC verzoekt om op termijn een terugkoppeling over de resultaten van onderzoekers te ontvangen. Het Secretariaat ziet hier geen reden voor. Een beoordeling achteraf wordt enkel opgelegd voor ernstig ongerief, primaten of bij bijzondere voorwaarden. Het cumulatieve ongerief van de varkens bij de

aangevraagde proeven is terminaal. Het verzoek om een terugkoppeling te krijgen over de resultaten van het onderzoek hoort niet bij de taken van de CCD of de DEC.

5.2 lid1

7 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

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

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

Naam van het project	Veiligheid en werkzaamheid van kunstlongen met pomp die zich aan de hartslag aanpast
NTS-identificatiecode	NTS-NL-054310 v.1
Nationale identificatiecode van de NTS <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	NTS202114395
Land	Nederland
Taal	nl
Indiening bij EU <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	ja
Duur van het project, uitgedrukt in maanden.	60
Trefwoorden	hart bloedstroom ondersteuning veiligheid werkzaamheid
Doel(en) van het project	Omzettinggericht en toegepast onderzoek: Cardiovasculaire aandoeningen bij de mens

DOELSTELLINGEN EN VERWACHTE VOORDELEN VAN HET PROJECT

<p>Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).</p>	<p>Het acute falen van het hart zodat het nauwelijks meer pompt is een zeer ernstige aandoening die vaak fataal is. Het hartfalen veroorzaakt een tekort aan zuurstof in het hart en andere organen zoals onder meer hersenen, longen en nieren. Dit treedt vaak op bij zeer ernstig hartfalen of een groot hart infarct. Het tijdelijk overnemen van de pompfunctie van het hart en zuurstofvoorziening kan het leven van een patiënt redden. Dit gebeurt door een pomp gekoppeld aan een kunstlong die het bloed rondpompt en van zuurstof voorziet. De pompen die nu in de kliniek gebruikt worden, zijn pompen die steeds met dezelfde snelheid (zogenaamde niet-pulsatiele pompen) pompen, waardoor ze ook pompen als het hart niet samentrekt. Dit brengt het hart tijdelijk meer in de problemen en leidt tot fatale complicaties en dood van de patient. Om deze vaak fatale complicaties te voorkomen is er een pomp ontwikkeld die alleen pompt als het hart ook pompt een zogenaamde pulsatiele pomp. Deze iCor-pulsatiele pomp gebruikt ook kunstlongen. Echter de bestaande kunstlongen zijn ontwikkeld voor de niet-pulsatiele pompen. We hebben geen idee hoe de combinatie van pulsatiele pomp en bestaande kunstlongen nu de complicaties kan verminderen. Voordat deze kunstlongen samen met de iCor-pomp in de kliniek op de mens kunnen worden gebruikt zullen deze op dieren getest moeten worden om te zien welke combinatie het hart het best ondersteund en op welke manier en er zo weinig mogelijke bijwerkingen zoals bloedstolsels of bloedingen ontstaan. Alleen met behulp van dierexperimenten in dieren met een vergelijkbaar hart en vergelijkbare bloedvaten kunnen we kijken welke van deze bestaande kunstlongen het beste functioneert in combinatie met de iCor-pomp en wat de bijwerkingen zijn. In een later stadium van het onderzoek zullen ook nieuwe kunstlongen getest worden die speciaal voor pulsatiele pompen ontwikkeld zullen worden. Hiervoor zijn levende dieren nodig met stromend bloed dat stolsels kan geven en een hart dat erg slecht pompt en bloedvatwanden die reageren op het pompen van het hart.</p>
<p>Welke potentiële voordelen kan dit project opleveren? Leg uit hoe de wetenschap vooruit kan worden geholpen of mensen, dieren of het milieu uiteindelijk voordeel kunnen hebben bij het project. Maak, waar van toepassing, een onderscheid</p>	<p>Klinisch belang Dit project zal inzicht geven welke kunstlongen voor een nieuw pulsatiele pomp systeem het beste de circulatie ondersteunen en op welke manier.</p> <p>Wetenschappelijk belang Het project zal nieuw inzicht geven in het gebruik van pulsatiele pomp systemen om het pompen van het hart over te nemen en de reactie van hart, bloed en bloedvaten hierop.</p>

tussen voordelen op korte termijn (binnen de looptijd van het project) en voordelen op lange termijn (die mogelijk pas worden bereikt nadat het project is afgerond).

Maatschappelijk belang (mogelijke gevolgen in de kliniek):

Dit onderzoek heeft directe gevolgen voor het gebruik in de kliniek en de vaak dodelijke afloop bij deze ernstig zieke patiënten te verminderen. De resultaten zullen meteen met het nieuwe iCor pomp systeem toegepast kunnen worden aangezien iCor pomp systeem en kunstlongen elk afzonderlijk al goedgekeurd zijn voor de kliniek.

VOORSPELDE SCHADE

<p>In welke procedures worden de dieren gewoonlijk gebruikt (bijvoorbeeld injecties, chirurgische procedures)? Vermeld het aantal en de duur van deze procedures.</p>	<p>De dieren worden onder narcose aangesloten op een kunstlong met de nieuwe pomp waarna het falen van het hart door het reduceren van de beademing wordt geïnduceerd. Hierna wordt met de kunstlong en nieuwe pomp gekeken hoe men het falen van het hart kan herstellen. Deze procedure zal ongeveer 8 uur duren waarna de dieren worden onder volledige verdoving worden gedood.</p>					
<p>Wat zijn de verwachte gevolgen/nadelige effecten voor de dieren, bijvoorbeeld pijn, gewichtsverlies, inactiviteit/verminderde mobiliteit, stress, abnormaal gedrag, en wat is de duur van die effecten?</p>	<p>De dieren zullen niet bijkomen uit de narcose en er zullen dus geen negatieve gevolgen zijn.</p>					
<p>Welke soorten en aantallen dieren zullen naar verwachting worden gebruikt? Wat zijn de verwachte ernstgraden en de aantallen dieren in elke ernstcategorie (per soort)?</p>	<p>Soort:</p>	<p>Totaal aantal</p>	<p>Geraamde aantallen naar ernstgraad</p>			
<p>Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)</p>	<p>107</p>	<p>107</p>	<p>Terminaal</p> <p>107</p>	<p>Licht</p> <p>0</p>	<p>Matig</p> <p>0</p>	<p>Ernstig</p> <p>0</p>
<p>Wat gebeurt er met de dieren die aan het einde van de procedure in leven worden gehouden?</p>	<p>Soort:</p>	<p>Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren</p>				
<p>Geef de redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure.</p>	<p>Hergebruikt</p>	<p>Teruggeplaatst</p>	<p>Geadopteerd</p>			
	<p>Aangezien de dieren onder narcose een hart krijgen dat erg slecht pompt, zullen de dieren niet bijkomen uit de narcose en er zullen dus geen negatieve gevolgen zijn.</p>					

TOEPASSING VAN DE DRIE V'S

1. Vervanging

Beschrijf welke diervrije alternatieven op dit gebied voorhanden zijn en waarom zij niet voor het project kunnen worden gebruikt.

De kunstlongen zijn al uitgebreid getest en mogen gebruikt worden in de kliniek. Echter we weten niet welke van deze kunstlongen het beste de bloedstroom ondersteunen met het nieuwe iCor-pompsysteem en op welke manier. Dit kan alleen in levende dieren waarin het bloed rondgepompt wordt en kan stollen en waar de bloedvaten op de pomp kunnen reageren en waarvan het hart net zo slecht functioneert als bij mensen met ernstig hartfalen. Deze omstandigheden zijn niet na te bootsen in een model.

2. Vermindering

Leg uit hoe de aantallen dieren voor dit project zijn bepaald. Beschrijf de stappen die zijn genomen om het aantal te gebruiken dieren te verminderen en de beginselen die zijn gebruikt bij het opzetten van de studies. Beschrijf, waar van toepassing, de praktijken die gedurende het hele project zullen worden toegepast om het aantal dieren die in overeenstemming met de wetenschappelijke doelstellingen werden gebruikt, tot een minimum te beperken. Deze praktijken kunnen bijvoorbeeld bestaan uit proefprojecten, computermodellen, het delen van weefsel en hergebruik.

We zorgen ervoor dat er heel veel informatie over functie van hart en bloedvaten wordt verzameld zodat we een heel compleet inzicht krijgen in de ondersteuning van het hart en hoe het lichaam daar op reageert. Deze informatie levert ons dan heel exact en duidelijk aan welke kunstlong nu het beste werkt. Het aantal gebruikte dieren zal daardoor tot een minimum beperkt blijven.

3. Verfijning

Geef voorbeelden van de specifieke maatregelen (bv. verscherpte monitoring, postoperatieve behandeling, pijnbestrijding, training van dieren) die in verband met de procedures moeten worden genomen om de welzijnskosten (schade) voor de dieren tot een minimum te beperken. Beschrijf de mechanismen om gedurende de looptijd van het project nieuwe verfijningstechnieken in gebruik te nemen.

We werken met zeer ervaren en goed getrainde biotechnici en goede apparatuur voor röntgenstraling. Ook passen we uitstekende anesthesie en pijnbestrijding toe. Verder zijn de artsen die deze patiënten in het ziekenhuis behandelen ook degenen zijn die de onderzoeken uitvoeren. Verder zijn de biotechnici erg ervaren met experimenten en anesthesie van de varkens. Door het dier aan het einde van het experiment te doden, zullen er geen verdere problemen voor het dier zijn.

Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe

Er is voor een varken gekozen, omdat de vaten daarvan groot genoeg zijn om de iCor-pomp en kunstlong aan te sluiten, en omdat hart en bloedvaten in vorm en werking veel overeen komen met de mens. Hierdoor kunnen we ook goed naar de complicaties van bloedingen en stolsels kijken. Dit zijn ook complicaties die ook in deze ernstig zieke patiënten optreden.

VOOR EEN BEOORDELING ACHTERAF GESELECTEERD PROJECT

Project geselecteerd voor BA?	nee
Termijn voor BA	
Reden voor de beoordeling achteraf	
Bevat ernstige procedures	
Maakt gebruik van niet-menselijke primaten	
Andere reden	
Toelichting van de andere reden voor de beoordeling achteraf	

AANVULLENDE VELDEN

Nationaal veld 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 4 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 5 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Startdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Einddatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Goedkeuringsdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Link naar de eerdere versie van de NTS buiten het EC-systeem	



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h
5.1 lid2e
5.1 lid2h



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0800 789 0789
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 5.1 lid2h 202114395-2
Bijlagen
3

Datum 3 mei 2022
Betreft Beslissing wijziging projectvergunning Dierproeven

Geachte 5.1 lid2e ,

Op 10 januari 2022 hebben wij uw aanvraag voor een wijziging van een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114395, waarop op 19 maart 2021 een vergunning is afgegeven. Uw wijzigingsaanvraag is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114395-2. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw wijzigingsaanvraag goed. Uit artikel 10a5, tweede lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het vanaf de datum van deze brief is toegestaan om de aangevraagde projectwijziging uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning is afgegeven voor de periode van tot en met 1 maart 2026.

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij 5.1 lid2h (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 12 april 2022. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Overwegingen

Wij kunnen ons niet geheel vinden in de inhoud van het advies van de DEC. Er worden geen aanvullende voorwaarde gesteld.

Datum:

3 mei 2022

Aanvraagnummer:

AVD 5:1 lid2n 202114395-2

Aanvullende opmerkingen

De CCD vergunt de aanvraag omdat u aan heeft getoond dat de dieren een hartfunctie overhouden van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters en dat de uitleesparameters betrouwbaar afgelezen kunnen worden. Hiermee heeft u aan de aanvullende voorwaarde voldaan.

Bezwaar

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

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC Den Haag.

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

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

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 vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

Datum:

3 mei 2022

Aanvraagnummer:

AVD **5.1 lid2h** 202114395-2

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2h

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a5, tweede lid van de Wet op de Dierproeven

stemt de Centrale Commissie Dierproeven in met de wijziging van de projectvergunning die op 19 maart 2021 is verleend aan

Naam:

5.1 lid2h

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze wijziging in de projectvergunning voor het tijdvak tot en met 1 maart 2026, voor het project "Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114395-2, na advies van 5.1 lid2h

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is 5.1 lid2e. Voor de uitvoering van het project en voor de overeenstemming ervan met de verleende projectvergunning is

Intensivist-cardioloog verantwoordelijk. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een wijzigingsaanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 10 januari 2022
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 9 maart 2021;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1. Synchronized Cardiac support, zoals ontvangen op 9 maart 2021;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 9 maart 2021;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 12 april 2022.

De op 19 maart 2021 verleende vergunning wordt als volgt gewijzigd:

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support			
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	4 / 99	100,0% Terminaal

In bovenstaande tabel zijn de aanpassingen voor deze wijziging als volgt weergegeven:

Gegevens zijn gelijk gebleven

~~Gegevens zijn niet meer van toepassing~~

Gegevens zijn nieuw

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of

Aanvraagnummer: AVD^{5.1 lid2h} 202114395-2

door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.

- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD^{5.1 lid2n} 202114395-2

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Aanvraagnummer:AVD 5.1 lid 2f 202114395-2

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: woensdag 4 mei 2022 09:19
Aan: 5.1 lid2h
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395-2

Geachte 5.1 lid2h ,

Op 10-01-2022 hebben wij een wijziging op een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114395-2.

De CCD heeft de aanvrager geen aanvullende vragen gesteld.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 2-5-2022.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het advies is duidelijk aangegeven waarop de terugkoppeling betrekking heeft. U geeft duidelijk weer welke vragen gesteld zijn en wat deze terugkoppeling voor invloed heeft op de eerder genomen ethische afweging.

Zijn we tot besluit van vergunnen gekomen, omdat er aan de aanvullende voorwaarde is voldaan. We gaan niet mee in het minderheidstandpunt van een DEC-lid. Het aantonen dat een van de systemen even goed of beter werkte dan de bestaande methodiek was geen onderdeel van de aanvullende voorwaarde. Het is prettig om de discussie terug te lezen hoe u tot het meerderheidsstandpunt bent gekomen.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0800 789 0789

E: info@zbo-ccd.nl

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 25 mei 2022 10:21
Aan: 5.1 lid2h
Onderwerp: RE: AVD 5.1 lid2h 202114395-2_Beschikking

Geachte 5.1 lid2e ,

U heeft gelijk over de aantallen die zijn opgenomen in de vergunning. De vergunning moet als een geheel worden gezien. Voor dit project worden in totaal 107 varkens vergund. De aan u verstuurd vergunning bevat een kennelijke verschrijving. Ik heb u via de beveiligde omgeving een correctie gestuurd. Deze brief dient u bij uw vergunning te voegen.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e
 Namens:
 Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Prinses Beatrixlaan 2 | 2595 AL | Den Haag
 Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0800-7890789 E: info@zbo-ccd.nl

Van: 5.1 lid2h
Verzonden: dinsdag 24 mei 2022 12:01
Aan: 'info@zbo-ccd.nl' <info@zbo-ccd.nl>
Onderwerp: AVD 5.1 lid2h 202114395-2_Beschikking

Beste CCD,

In de beschikking van AVD 5.1 lid2h 202114395-2 is toestemming gegeven voor 99 varkens. In de oorspronkelijke aanvraag waren 107 varkens gevraagd. De CCD heeft eerst 2x4 varkens voor een pilot goedgekeurd, en op basis van de resultaten van de pilot de rest van het project (zijnde 99 varkens) goedgekeurd. Op de beschikking is echter het aantal van 8 dieren doorgestreept en is daarvoor in de plaats 99 gezet. Hiermee is m.i. het totaal aantal varkens voor het gehele project 99 geworden, in plaats van de gevraagde 107.

Kan dit gerectificeerd worden? Of moeten wij de vergunning deel 1 en deel 2 als twee aparte deelvergunningen zien?

Vriendelijke groet, 5.1 lid2e

5.1 lid2e . 5.1 lid2h . 5.1 lid2e | 5.1 lid2h
 5.1 lid2h | 5.1 lid2e . in office mon, tu, wed, thu

Use 5.1 lid2h for general enquiries.

5.1 lid2h



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

0800 789 0789
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD5.1 lid2h 202114395

Datum 25 mei 2022
Betreft Correctie beschikking

Geachte 5.1 lid2e ,

Op 10 januari 2022 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system" met aanvraagnummer AVD5.1 lid2h 202114395.

Beslissing

Op 2 mei 2022 hebben wij u de beschikking en vergunning van uw aanvraag toegezonden. De aan u verstuurde vergunning bevat een kennelijke verschrijving. In de vergunning zijn 99 varkens vergund in bijlage 3.4.4.1. Dit moet gecorrigeerd worden naar 107 varkens in bijlage 3.4.4.1. Voor dit project worden in totaal 107 varkens vergund. Hierbij blijft het ongerief ongewijzigd.

Voor het overige blijft het besluit van 2 mei 2022 ongewijzigd. Deze brief dient u bij uw vergunning te voegen.

Bezwaar

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

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

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

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

Meer informatie

Intern gebruik

Datum

25 mei 2021

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD **5.1 lid2h** 202114395

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2h

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris