

Inventaris Wob-verzoek W23-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS 202114395	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	Aanvraag projectvergunning, d.d. 22-01-2021				x		x		x	
2	Projectvoorstel bij aanvraag				x		x		x	
3	Bijlage dierproeven bij aanvraag				x		x		x	
4	NTS bij de aanvraag			x						
5	E-mail aan DEC om advies projectvergunning, d.d. 12-01-2021				x		x		x	
6	DEC-advies, d.d. 02-03-2021				x		x		x	
7	Projectvoorstel na DEC advies				x		x		x	
8	Bijlage dierproeven na DEC advies				x		x		x	
9	NTS na DEC advies			x						
10	AdviesNotaCCD, d.d. 05-03-2021 met opmerkingen				x		x		x	x
11	AdviesNotaCCD, d.d. 05-03-2021				x		x		x	x
12	E-mail vragen CCD aan VGH over aanvraag, d.d. 05-03-2021				x		x		x	
13	Antwoorden op vragen CCD, d.d. 08-03-2021				x		x		x	
14	Projectvoorstel na vragen CCD				x		x		x	
15	Bijlage dierproeven na vragen CCD				x		x		x	
16	NTS na vragen CCD			x						
17	AdviesNotaCCD, d.d. 15-03-2021				x		x		x	x
18	AdviesNotaCCD, d.d. 17-03-2021				x		x		x	x
19	Beschikking met opmerkingen, d.d. 19-03-2021_1				x		x		x	
20	Beschikking met opmerkingen, d.d. 19-03-2021_2				x		x		x	x
21	Beschikking, d.d. 19-03-2021				x		x		x	
22	AdviesNotaCCD, d.d. 22-03-2021				x		x		x	x
23	Beschikking definitief, d.d. 22-03-2021				x		x		x	
24	E-mail CCD aan DEC, terugkoppeling over projectaanvraag, d.d. 30-03-2021				x		x		x	

14395

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. *12 FEB 2021* Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl, of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 5.1 lid2h <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	5.1 lid2h
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	5.1 lid2e
		KvK-nummer	5.1 lid2h
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	5.1 lid2h
		Postbus	5.1 lid2h
		Postcode en plaats	5.1 lid2h
		IBAN	5.1 lid2h
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	5.1 lid2h
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	5.1 lid2e
		Afdeling	5.1 lid2h
		Telefoonnummer	5.1 lid2e
		E-mailadres	5.1 lid2e
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	5.1 lid2e
		Afdeling	5.1 lid2h
		Telefoonnummer	5.1 lid2e
		E-mailadres	5.1 lid2e

1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.	(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
	Functie	5.1 lid2e	
	Afdeling	5.1 lid2h	
	Telefoonnummer	5.1 lid2e	
	E-mailadres	5.1 lid2e	
1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag		
	<input checked="" type="checkbox"/> Nee		

2 Over uw aanvraag

02 FEB 2021

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

3 Over uw project

3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	1 - 3 - 2021
	Einddatum	1 - 3 - 2026
3.2 Wat is de titel van het project?	Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system	
3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Veiligheid en werkzaamheid van kunstlongen met pomp die zich aan de hartslag aanpast	
3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?	Naam DEC	5.1 lid2h
	Postadres	5.1 lid2h
	E-mailadres	5.1 lid2h

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1397 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
 Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

02 FEB 2021

5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

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

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

Naam 5.1 lid2e
 Functie 5.1 lid2e
 Plaats 5.1 lid2h
 Datum 22 - 01 - 2021
 Handtekening 5.1 lid2h



Form

Project proposal

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

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. 5.1 lid2h _____
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. 5.1 lid2h _____
- 1.3 Provide the title of the project. Safety and efficacy profile of different artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or animal health
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

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

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

For many years, 5.1 lid2h medical experts from Cardiology and Intensive Care involved here have gathered clinical and translational scientific expertise in the field of

temporary circulatory support (TCS) as embedded in the heart failure program of [5.1 lid2h](#)
[5.1 lid2e, 5.1 lid2h](#)

Veno-Arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) using artificial lungs for oxygenation was originally developed to take over the lungs. When a pump is used to pump the blood through the artificial lung this system can support and take over the circulation. For this, VA-ECMO is now used in acute heart failure to support the blood circulation in critically ill patients in which the heart cannot support the blood circulation anymore. The current VA-ECMO pumps, however, have the major disadvantage that they unload the right ventricle but overload the left ventricle. Xenios AG has been able to develop a revolutionary TCS system (iCor[®]) which is a much smaller pump that can rapidly change its pumping volume and speed. Based on the ECG, the iCor pump is synchronized with the heart and reduces pumping when the left ventricle contracts. This allows optimal synchronization to and promotion of the patient's native cardiac function. The iCor[®] technology is the only commercially available VA ECMO system featuring a ECG-synchronized mode of mechanical circulatory support. In this way the inherent mechanical overloading of the failing left heart during VA ECMO that also impairs myocardial recovery will largely be solved with the application of the iCor[®] system. This revolutionary clinical innovation is now available for clinical use in cardiogenic shock featuring CE-mark (2015) and FDA approval (2020), while post-market surveillance is initiated (Synchritude Register, 2015) and ongoing experimental studies are continued in order to enrich in-depth mechanistic insights into aspects of safety and efficiency, as outlined in detail this proposal.

This novel support strategy is advantageous as it allows to maximally enhance the recovery of the failing heart and in this sense it is completely unique in its kind. Hitherto, the most potent and commonly applied TCS devices, i.e. VA ECMO, supports the patient's circulation but generally tends to overload the failing left heart, which in turn limits patients' prognoses.

Although the iCor[®] pump system for TCS has been approved for clinical use, the combination with existing, and clinically approved, artificial lung systems (so-called patient kits) has been only investigated in combination with the largest artificial lung system used in the clinic. How other, clinically approved and broadly used, artificial lungs with the iCor[®] pump system support the heart in reduced left ventricle overload in relation to the trade-off with potential high blood pressure leading to cerebral bleedings and blood hemolysis, is unknown. Detailed analyses and understanding is imperative in order to allow a safe and well-tailored, individualized application of the iCor[®] system in these severely-ill and fragile patients with acute, severe and complex heart failure. The detailed experimental protocol is specifically directed towards enhanced insights into the hemodynamics and cardiac mechanics of the supported individual using the iCor[®] pump system with different artificial lung systems.

To this end, [5.1 lid2h](#) will contribute with extensive clinical and biotechnical practical know-how and translational expertise, while working in close collaboration with Xenios AG providing primarily technical excellence and support, as further detailed in this project to compare first 3 already existing and clinically approved patient kits (artificial lung systems) to gain in-depth understanding and improve individualized stratification of patient safety in TCS using the iCor[®] system. This will be followed by newly developed artificial lung systems that are specifically designed to perform optimally with the iCor[®] pump system.

The project will use a well-established pig model of cardiogenic shock ([5.1 lid2e, 5.1 lid2h](#)
[5.1 lid2h](#)). The group from the Czech republic that established this model are collaborating and will participate in experiments when necessary. Face validity of this model is shown in the strong reduction of heart function in eg left ventricle ejection fraction and stroke volume and myocardial hypoxia similar to the clinical situations although acute death does not occur. Next to this, during initiation of heart failure, the "Harlequin syndrome" (only upper body hypoxia) symptoms are observed as in the clinic. Anatomy, function and blood volumes

are very similar in pigs compared to human. Predictive validity is shown in hemodynamic computer models. The hemodynamic parameters of this model can be used in hemodynamic computer simulations that also reflect the human clinical situation. This supports also the construct validity as the induction of heart failure and myocardial hypoxia results in similar hemodynamic changes in pig and human. The first experiment will be initiated with 4 feasibility runs in 4 pigs to translate the model into 5.1 lid2h and determine the optimal cannula setting regarding drainage pressure, identifying the exact intravascular sites for all measurements regarding the primary endpoint and the blood flow settings using the iCor® system in this model and whether read outs can be collected appropriately. For the newly developed artificial lung systems, we expect maximum 2 animals as feasibility runs as this cardiogenic shock model is then already operational. The first initial phase with 4 animals this is evaluated together with the Czechian group and then followed by testing of 3 different patients artificial lung systems that are currently in the clinic and can be combined with the i-Cor pump, in 3 separate animal groups in order to find the best individualized needs for cardiac support in relation to their safety:

i-cor puls kit (Xenios AG) Heparin/Albumin coating Art No F33220003	i-cor XLung kit (Xenios AG) Heparin/Albumin coating Art No F32000017	i-cor puls TC Kit IPS (Xenios AG) Rheoparin coating Art No F30020032
---	--	--

The initial stage criteria for success are 1) to get reduced heart function parameters (Cardiac output, Stroke volume, Left Ventricle Ejection Fraction) as in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h which are approximately 1/3 of baseline parameters and 2) that the following readout parameters including the criteria for safety and efficacy can be measured:

For safety the criteria parameters are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature
- Hemolysis

For efficacy the criteria parameters are:

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

The hemodynamic parameters above will determine which of the kits does perform best in an individual animal.

3.2 Purpose

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

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

The main objective of the study is to investigate the safety and efficacy of 3 existing artificial lung systems in combination with the iCor® system in order to evaluate which kit in combination with the iCor® pump system adequately limits the mechanical overload of the heart during TCS to gather data for clinical application. This will be followed by 6 newly artificial lung systems specifically developed for use with the iCor® pump system.

For this, we use an established animal model of cardiogenic shock (5.1 lid2e, 5.1 lid2h) and the experiments are all initiated and supported by: 1) 5.1 lid2h that are familiar to use a large scale of TCS systems in their daily practice, 2) experienced 5.1 lid2h and 3) technical support provided on site by Xenios AG. For the model and

readout of the hemodynamic parameters the required equipment is readily available. Usage of equipment and readout of the parameters will be done by the 5.1 lid2h and Xenios AG support with the Czech group as advisor. Anesthesia and maintenance of the pig and support of the model and measurements will be done by the experienced biotechnicians of the department of Cardiology.

Together with the SynCor trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02697006) [ref : Liebetrau C. Safety and performance of a synchronised cardiac assist device in patients with cardiogenic shock and/or undergoing high-risk PCI procedures - the SynCor trial. Presented at: EuroPCR 2019. May 22, 2019. Paris, France.] and the post-market register (Synchritude Register, 2015) these experimental studies set the stage for safe, insightful and more widespread clinical use, as well as novel clinical trials.

3.3 Relevance

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

The primary relevance of the project is to determine which of the 3 existing artificial lung systems and 6 newly developed artificial lung systems in combination with the iCor[®] system can best prevent overload of the heart while providing optimal cardiovascular support to counteract the shock state, as based on the comprehensive scale of hemodynamic parameters assessed per experiment. This will hopefully lead to a better survival of these critically ill patients that without the VA-ECMO system 100% will die but with current VA-ECMO have a survival rate of max 20-30% which leaves lots of room for improvement to hopefully 50%. This is a combination of cutting edge clinical know-how in the application of advanced technology that will provide new scientific insight in how to use and adjust TCS systems in critically-ill individual patients. Importantly, the results will not be confined to critically-ill cardiology patients but hold for the general applicability of the system in wider range of critically-ill patients with e.g. after open-heart cardiac surgery, refractory shock in septic cardiomyopathy, severe right-heart failure in pulmonary embolism. Moreover, better treatment of these patients in the acute setting is also aimed at improved long-term results and reduction of chronic dependency of care hospital discharge. Obviously, this is not only a huge benefit for the patient and its family, but also will limit the socio-economic burden after applying the TCS system. For the patients with life-threatening heart failure the direct relevance which can be deduced from the experiments is:

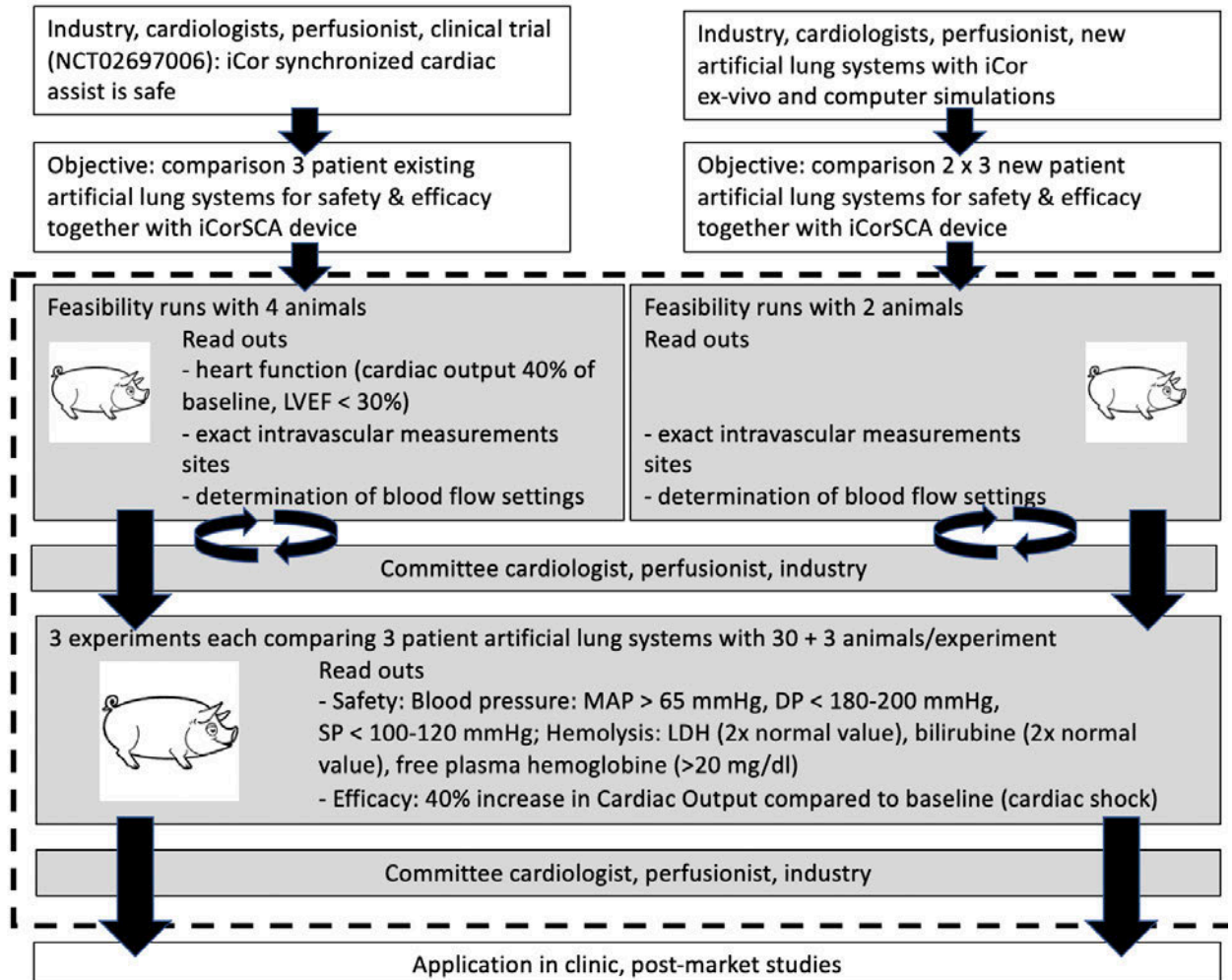
- 1) How to improve and optimize the mechanical overload imposed on the failing heart of individual patients in need of temporary circulatory support.
- 2) How to individualize management of the TCS iCor[®] system for optimal patient safety
- 3) Improve the short- and long-term survival of patients with acute and severe cardiogenic shock in need of TCS.

3.4 Research strategy

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

1. The iCor[®] system by Xenios AG is approved for clinical use but the clinically approved artificial lung systems need detailed analysis on safety and efficacy in combination with the iCor[®] pump system based on hemodynamic parameters in pigs.
2. A pilot study comprising a detailed multi-purpose analysis of the iCor[®] pump system in terminal experiments for an in-depth experimental model analysis of individuals in cardiogenic shock addressing pathophysiology-system interaction focusing on efficiency and safety as based on cardiovascular and hemodynamic parameters.
3. In-vivo non-recovery pig studies using 3 different artificial lung systems for a detailed analysis on safety and efficacy in 3 different pig groups using a cardiogenic shock model
4. The experimental results are expected to set the stage for a more widespread, safe and efficient clinical use of TCS and specifically the iCor[®] system, which generates impetus

for further clinical evaluation and controlled trials and to develop new artificial lung systems specific for use with the iCor® pump system



Flowchart of strategy with gray area within the dashed line performed within this project.

The project will only use pigs that will be terminated when finishing experiment (non-survival). In this project, cardiologist, perfusionist and industry will determine during and after each feasibility run in 1 pig, the improvements needed for the next feasibility run on the next pig. When read-out criteria are met (exact intravascular measurements sites & blood flow settings), the project will continue in the next step with 30 non-survival animals (10 per group). The same group of cardiologist, perfusionist and industry will determine which kit performs best based on the criteria that will set the stage to move to clinic and clinical post-market studies. This same strategy will be used to test new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system. These newly designed artificial lung systems will be first tested in ex-vivo and computer simulations before considered for use in animal studies.

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

For all study components, the Xenios AG iCor® device system will be used.

Study component 1 (before this project):

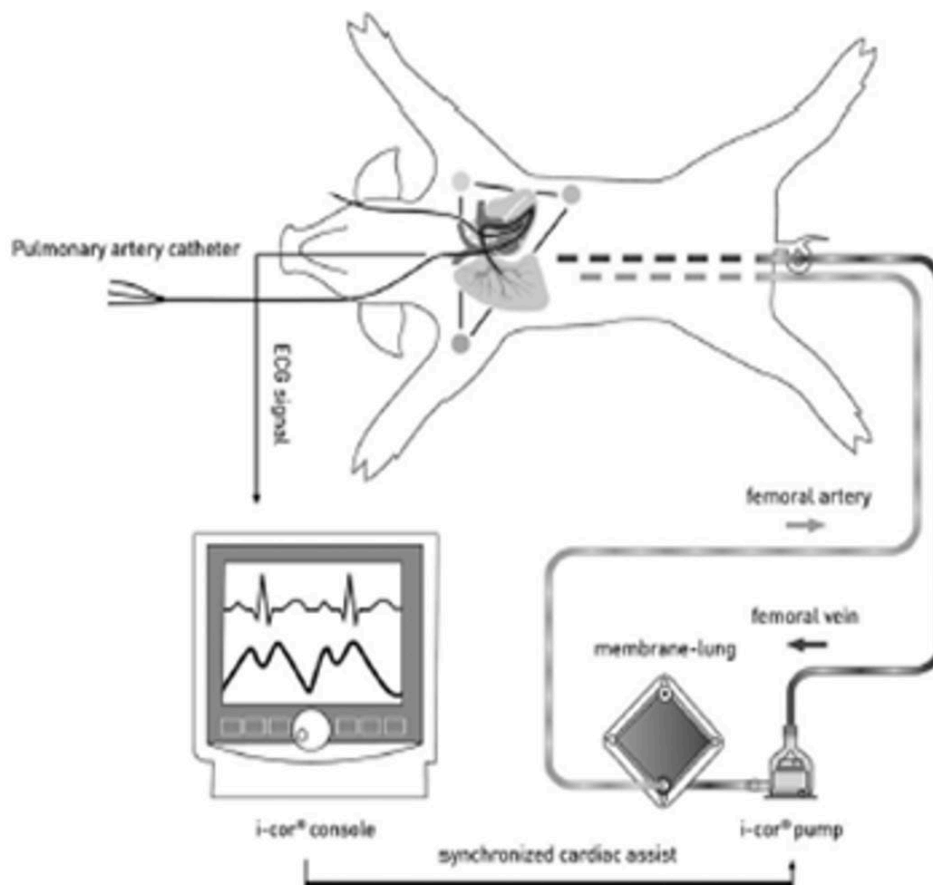
In the Synchor study (www.clinicaltrials.gov NCT02697006) 43 patients were enrolled and showed that the iCor® TCS system is safe to use. In this study, the hilite® LT 7000 was used

as artificial lung system. This oxygenator has a higher transmembraneous resistance. Efficacy data regarding achievable blood flow and blood pressure characteristics in the central vasculature, and its impact on left ventricular function and cardiac afterload reduction, coronary and organ perfusion, and transmission of pulse energy are lacking, as device components may have a functional impact on performance and efficacy of ECG-synchronized pulsatility. For new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system ex vivo experiments and computer simulations are performed.

Study component 2:

In a pilot study, the cardiogenic shock model will be used including 2 extra animals for the first experiment to translate the model to the Netherlands.

The pilot study in experiment 1, 2 and 3 in 2 animals will determine optimal cannula settings regarding drainage pressure, the exact intravascular sites for hemodynamic measurements regarding the primary endpoints of safety and efficacy and the blood flow settings will be determined. A cartoon for the set-up of the ECC and the inherent multi-site cannulation is included below.



We expect to perform this once with 4 animals. Total 4 animals

Study component 3:

In this component, the same model and cannula setting will be used in 3 groups of terminal animals testing 3 patient artificial lung systems (iCor® puls kit, iCor® XLung kit, iCor® puls TC kit IPS) for hemodynamic performance for safety and efficacy in combination with the iCor® pump system with 10 animals per group to collect the following measurement parameters:

Safety endpoints:

- a) Blood pressures/cerebral bleeding with blood pressure as primary read out (Mean arterial pressure (MAP) < 65 mmHg; Systolic blood pressure (SP) 180-200 mmHg; Diastolic blood pressure (DP) >100-120 mmHg)
- b) Hemolysis: secondary read out with a composite diagnosis of LDH (2x normal value), bilirubine (2x normal value), free plasma hemoglobine (>20 mg/dl)

Efficacy endpoints:

- a) Left heart performance based on Cardiac Output 40% increase from baseline as primary efficacy endpoint

Duration is 5 years, in which we expect to perform 3 experiments: 1) with 37 animals (4 + (3 x (10 +1))) to translate the model and test the existing 3 artificial lung system in combination with the iCor® pump system and compare these to the best performing system. Experiment 2) and 3) each 35 animals (2 + (3 x (10 +1))) as cardiogenic shock model is then up en running and we need only 2 animals for optimal canula settings to test new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system. This will be 37 + 35 + 35 = 107 animals

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

The coherence of the project is very straightforward. Each experiment starts with the implementation of either: 1) The iCor® pump system plus existing artificial lung systems in individuals in order to tailor an efficient and safe degree of blood flow and blood pressure characteristics in the central vasculature, as well as its impact on left ventricular function and cardiac mechanical overload, and the individual coronary and organ perfusion, and transmission of pulse energy or 2) new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system ex vivo experiments and computer simulations are performed. (study component 1). Study component 2 is an in vivo pig study starting with a pilot for translating the cardiogenic shock model and optimal cannulation settings. When this setting is evaluated and optimized, these initial experiments are directly followed by a larger study (study component 3) in 3 groups of pigs that each have a different patient kit. The same strategy will be used (although with only 2 animals in pilot component 2) to compare new artificial lung systems (based on ex-vivo and computer simulation testing) after the initial comparison of the existing and clinically approved iCor puls kit, iCor XLung kit and iCor puls TC kit IPS.

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

Serial number	Type of animal procedure
1	Temporary circulatory support in pig
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 5.1 lid2h
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. 5.1 lid2h
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|------------------------------|
| 1 | Synchronized Cardiac support |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Veno-Arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) is using artificial lung systems and a blood pump that can support and even completely take over the human systemic circulation normally done by the heart.

The main objective of this project is to test existing clinically approved and newly developed artificial lung systems (followed by new artificial lung system) to be used in combination with a new temporary circulatory support (TCS) pump: the iCor® pump system. This pump system is CE marked and FDA approved. The iCor® pump system represents a revolutionary innovation as compared to conventional VA-ECMO systems as it can operate in an ECG-/ heart-beat-synchronized mode. With this new technology the iCor® pump system can optimally adapt its pumping action to the native contraction of the individual patient's heart. This unique, ECG-synchronized adaptation of VA-ECMO support reduces the hemodynamic overload usually imposed on the failing left ventricle by conventional VA-ECMO, the latter representing the major drawback of current clinical VA-ECMO pumps that use the existing artificial lung systems.

Although both, the iCor® pump system itself as also the different single artificial lung systems available are all approved for clinical use, robust data on the combination of iCor® pump system plus different artificial lung systems are currently lacking. An experienced team of physicians, such as interventional cardiologists, perfusionists, biotechnicians and technical experts from the industry partner will be involved in this study to investigate, which existing artificial lung system in combination with the iCor® pump system can reduce the left ventricular overload best as based on a comprehensive assessment of hemodynamics and biocompatibility as outlined in detail below, followed by new artificial lung systems specifically designed for the iCor® pump system. Therefore, the focus is first a feasibility study in a limited number of animals (max 4) in

which collection of safety and efficacy parameters are the primary criteria. This is followed by a comparison of different artificial lung systems in a larger group with the following safety and efficacy parameters as read out:

For safety the criteria parameters are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature
- Hemolysis
- Cerebral bleeding

For efficacy the criteria parameters are:

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

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

1. Animals will be weighed before surgery
2. Animals will not be fed on the day of surgery
3. Using the the iCor® system a cardiac shock model is induced (5.1 lid2e, 5.1 lid2h) under general anesthesia on pigs. Anesthesia is initiated with an intramuscular injection of a mix of ketamin, midazolam and atropine followed by induction with a intravenously injection of barbiturate and maintenance with a intravenous mix of a sedative (eg midazolam), muscle relaxant (eg pancuronium) and an analgesic (eg sulfentanil). While under anesthesia, pigs are breathing using a ventilator.
4. The cardiac shock model will be induced as follows: after initiation of VA-ECMO, the animals will be stabilized for 10 min. Artificial ventilation will subsequently be switched to the Continuous Mandatory Ventilation (CMV) mode to cause severe hypoxemia in the blood entering the left heart chambers and causing tissue hypoxia in all tissues perfused by LV cardiac output. Subsequent global myocardial hypoxia will occur, rapidly lowering cardiac contractility, LV ejection fraction (EF) and blood pressure. After approximately 1 h of myocardial hypoxia, the hemodynamic criteria for severe cardiogenic shock will be met including LVEF (appr 1/3 from baseline). Thereafter, continuous perfusion of the heart with hypoxemic blood maintains advanced myocardial dysfunction and severely compromised hemodynamic function.

After initiation of the cardiac shock model, the different patient kits will be compared for the following safety and efficacy parameters (with normal and cardiac shock values in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h) compared to baseline. Blood gas will be measured continuously, other parameters 3 measurements during each stage: baseline, VA-ECMO No shock with a) pulsatile and b) non-pulsatile pumping, VA-ECMO with cardiogenic shock with a) pulsatile and b) non-pulsatile pumping.

Safety endpoints:

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

- a) Hematocrit [%]
- b) Hemoglobin [mmol/L]
- c) Free Hemoglobin [mg/dL]
- d) Lactate dehydrogenase
- e) Bilirubin

Efficacy endpoints:

- a) Left heart performance
 - Cardiac output (CO) [L/min] Primary endpoint efficacy
 - Cardiac Index (CI) [L/min/m²]
 - Stroke Volume (SV) [100 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]
- b) Cardiac afterload
 - Systemic Vascular Resistance (SVR) [dynes - sec/cm⁻⁵]
 - Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) [dynes - sec/cm⁻⁵/m²]
 - Left Ventricular Stroke Work (LVSW) [g/m/m²]
 - Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI) [g/m²/beat]
 - Mean arterial pressure (MAP) [mmHg]
- c) Organ perfusion:
 - Lactate [mmol/L]
 - Central venous Blood Gas analysis (pH, bicarbonate, SvO₂)
 - Central venous O₂ saturation (SvO₂)
- d) Blood flow, blood pump speed and blood pressure within the ECC
- e) Transmission of hemodynamic energy: This will be calculated using the pressure changes (pressure energy) and flow changes (kinetic energy) over time and is needed to compare pulsatile vs non-pulsatile performance (Wolfe et al Artificial Organs 2015, 39, E127-137)

4. Termination under anesthesia, the animal will be under anesthesia for approximately 9 hours

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

To keep the numbers of animals to a minimum, we will collect a large amount of information from each of the animals as can be seen in the parameters above.

We do a power analysis based on the experience of the clinicians that use temporary circulatory support devices for efficacy and variation aiming for reduction of left ventricle overload. This is important as underpowering will result that conclusions cannot be drawn and makes the experiments useless.

With a power van 0.9 en een alpha van 0.05 and an expected 40% efficacy with Cardiac Output as primary readout based upon unloading simulations between different arteficial lung systems with and without pulsatile pump with a 40% increase of the 2.75 l/min (05.1 lid2e, 5.1 lid2h to 3.85 l/min) between the arteficial lung systems and a variation of 30% (based on variation in paper of pig model 5.1 lid2e, 5.1 lid2h) we need 10 pigs/group (/artificial lung system) . Since this is an acute experiment, we are confident that all animals will be used and no deaths due to complications during the experiment were reported from the 5.1 lid2e, 5.1 lid2h . However, to be on the safe side, we assume that 1 animal/group will die early in the experiment which will bring the number on 11 animals/group. If this, as we expect, will not occur these extra animals will not be used. With comparison of 3 different kits this will be 33 animals plus the 4 animals for the pilot in the first experiment and 2 pilot animals for the 2nd and 3rd experiment this will result in 37 animals for 1 experiment 1. For experiment 2 and 3 we need 2 pilot animals each and 33 animals per experiment, This makes 35 for experiment 2 and 35 for experiment 3. which is in total 107 pigs.

B. De dieren

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

Species: Porcine, healthy; origin: 1; estimated numbers: 107; adult pigs with a minimal weight of 60kg.

These porcine models are essential as dynamic behavior of cardiac structures and valves, that are impossible to realize in a phantom or *ex-vivo* models. Pigs are very similar to humans regarding heart and arterial anatomy and physiology allowing endovascular experiments. Furthermore, also porcine coagulation (hemolysis, thrombus, cerebral bleeding), immune system (strong interference with coagulation) and, for this project very important, blood hemodynamics are very comparable to humans.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Replacement: Mechanistic knowledge and details related to efficacy and safety are known of the iCor pump system itself and for the artificial lung systems itself. The combination, however, of the iCor pump system with the different artificial lung systems are unknown. This can only be tested in a large animal cardiac shock model due to anatomy and size of the animals and hemodynamic and coagulation resemblance between pig and human.

Reduction: As mentioned, we will generate a large amount of data in one animal this will generate a clear view in performance of the artificial lung systems in combination with the iCor® pump system and its effect on reduction of left ventricle overload and trade-off this generates (eg

hemolysis, thrombus, bleeding, blood pressure) This determines go-nogo's thereby reducing the number of animals.

Refinement: The anesthesia, catheterization and surgery will be done by experienced and qualified biotechnicians that do this on a daily basis and involves the cardiologist and perfusionist that are using these technology in the hospital. This guarantees a good anesthesia, catheterization and surgery. The group of researchers contains all the know-how needed for initiation, design and interpretation of the experiments. Furthermore, this is a non-recovery experiment

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

This is a non-recovery experiment

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Not Applicable

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Anesthesia: Anesthesia is initiated with an intramuscular injection of a mix of ketamin, midazolam and atropine followed by induction with a intravenously injection of barbiturate and maintenance with a intravenous mix of a sedative (eg midazolam), muscle relaxant (eg pancuronium) and a analgesic (eg sufentanil).

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Time before anesthesia will cause stress to the animals

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

Experiments will be executed on animals being completely under general anesthesia. Experiments are non-survival and executed within a single day whereby at the end of the day the animal will be euthanized.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Non Recovery

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

The induction of the shock model followed by extensive intravascular monitoring will severely affect the hemodynamics of the pig that is not compatible with a good recovery of the animal from the anesthesia. This also makes the animals no longer suitable for other experiments, therefore the animals will not recover from anesthesia.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Naam van het project	Veiligheid en werkzaamheid van kunstlongen met pomp die zich aan de hartslag aanpast
NTS-identificatiecode	NTS-NL-039988 v.1
Nationale identificatiecode van de NTS <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
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 tussen voordelen op korte</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> <p>Maatschappelijk belang (mogelijke gevolgen in de kliniek):</p>

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

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>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>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>					
			<p>Terminaal</p>	<p>Licht</p>	<p>Matig</p>	<p>Ernstig</p>
	<p>Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)</p>	<p>107</p>	<p>107</p>	<p>0</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
		<p>Hergebruikt</p>			<p>Teruggeplaatst</p>	<p>Geadopteerd</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	

Van: 5.1 lid2e namens 5.1 lid2h
Verzonden: dinsdag 2 maart 2021 15:49
Aan: 'info@zbo-ccd.nl'
Onderwerp: RE: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395
Categorieën: DEC adviezen

Het ww is 5.1 lid2h

Met vriendelijke groeten,

5.1 lid2e

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2e


5.1 lid2e

5.1 lid2h

5.1 lid2h

Werkdagen: ma, di, woe, do

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: dinsdag 12 januari 2021 11:54

Aan: 5.1 lid2h

Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395

Geachte leden van 5.1 lid2h

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening 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.

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 12-01-2021, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande 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 12-01-2021 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: 0900 2800028

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.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : AVD ^{5.1 lid2h} 202114395
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 :

5. Contactgegevens DEC

- Naam DEC : ^{5.1 lid2h}
Telefoonnummer contactpersoon : ^{5.1 lid2e, 5.1 lid2h}
Emailadres contactpersoon : ^{5.1 lid2h}

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

- ontvangen door DEC: 12-01-2021
 aanvraag compleet:
 in vergadering besproken: 20-01-2021 en 17-02-2021
 anderszins behandeld: gesprek op 20-01-2021
 termijnonderbreking(en) van / tot: 25-01-2021/01-02-2021
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
 aanpassing aanvraag:
 advies aan CCD: 02-03-2021

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

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum: 20-01-2021
- Plaats: digitale vergadering
- Aantal aanwezige DEC-leden: 7
- Aanwezige (namens) aanvrager: verantwoordelijk art. 9 onderzoeker
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
De DEC heeft met de onderzoeker gesproken over de endpoints, de go/no-go's, of het een efficacy & safety studie betreft voor het veilig kunnen toepassen van het device of voor registratie, het verschil tussen de huidige en de nieuwe techniek, de hoofdparameters, het model en de endpoints. De exacte vragen staan hieronder geformuleerd.
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 25-01-2021
- Datum antwoord: 01-02-2021
- Gestelde vragen en antwoorden:

Projectvoorstel

Toelichting bij de vragen: met 'techniek' wordt bedoeld de kitsystemen i.c.m. de iCor.

- 3.1 Achtergrond: De DEC vraagt zich af of er ook een samenwerking is met andere specialismen zoals cardiothoracale chirurgie?
Het project wordt uitgevoerd met Dr XXX als 5.1 lid2e en Dr XXX als 5.1 lid2e. Zij hebben jarenlange academische en klinische ervaring op dit gebied en zijn klinici die deze systemen toepassen in de patiëntenzorg binnen het XXX. Er bestaat vanzelfsprekend een zeer nauwe multidisciplinaire klinisch-academische samenwerking op het gebied van extracorporele membraan oxygenatie/ extracorporeal life support (ECMO/ ECLS) binnen het XXX, geformaliseerd als 'werkgroep ECLS XXX'. Binnen deze werkgroep werken medisch specialisten (cardiologen, cardio-thoracaal chirurgen, cardio-anesthesiologen) en perfusionisten nauw samen en graag benadrukken wij dat laagdrempelig multidisciplinair overleg een kernwaarde van deze werkgroep is. Er zijn in de afgelopen jaren ook gezamenlijke academische activiteiten van een deel van de leden van deze werkgroep ontwikkeld waaruit een aantal (inter-)nationale publicaties zijn voortgevloeid. Gezien dit project vooral cardiologisch-interventionele en cardiologisch-intensivistische expertise vereist, maar niet expliciet cardio-chirurgische of cardio-anesthesiologische expertise zijn andere specialisten vooralsnog niet betrokken in deze samenwerking met de XXX, maar indien nodig is deze multidisciplinaire expertise laagdrempelig bereikbaar binnen onze organisatie. De werkgroep is reeds op de hoogte gebracht van dit project.
- 3.1 Achtergrond: Wat is het fundamentele verschil tussen de nieuwe technieken en de huidige technieken en wat is het beoogde doel: korter verblijf op de i.c., beter herstel op de langere termijn of het verminderen van de mortaliteit?
Zoals beschreven is het fundamentele verschil met de huidige technieken: The current VA-ECMO pumps, however, have the major disadvantage that they unload the right ventricle but overload the left ventricle. Xenios AG has been able to develop a revolutionary TCS system (iCor®) which is a much smaller pump that can rapidly change its pumping volume and speed. Based on the ECG, the iCor pump is synchronized with the heart and reduces pumping when the left ventricle contracts. This allows optimal synchronization to and promotion of the patient's native cardiac function. MAW de iCor pompt niet of minder als het hart pompt dus deze werken elkaar niet of minder tegen. We denken dat dit duidelijk is. Een uiteindelijk veel gunstigere klinische uitkomst voor IC patiënten is inderdaad een belangrijk lange termijn doel maar is gezien de complexiteit van ECMO/ ECLS support en de heterogeniciteit van de diverse patiëntenpopulaties die vermoedelijk baat zullen hebben bij de inzet van deze nieuwe technologie niet sluitend te geven, echter menen wij dit naar eer en geweten te hebben beschreven onder relevantie: This will

hopefully lead to a better survival of these critically ill patients that without the VA-ECMO system 100% will die but with current VA-ECMO have a survival rate of max 20-30% which leaves lots of room for improvement to hopefully 50%. We hebben daarom de volgende zin aan de achtergrond toegevoegd: "With this new system, we expect the current VA-ECMO survival rate of 20-30% to increase to hopefully 50%."

- 3.1 Achtergrond: De DEC vraagt zich af of het niet beter is te spreken over "heart-lung system" in plaats van "lung systems". Het falende hart is immers de 'key'.
We begrijpen de DEC. De focus van de aanvraag is echter gericht op de kits ofwel kunstlongen (zoals in NTS) en hoe deze gecombineerd kunnen worden met het nieuwe iCor pomp systeem zodat we hier toch echt specifiek over 'lung systems' moeten spreken. Echter de DEC heeft een punt dat het geheel van iCor pomp plus kunstlongen uiteindelijk de verbetering in de kliniek gaan geven. We hebben dus 'lung-' of 'pumpsystems' vervangen door 'heart-lung systems' wanneer we het systeem als geheel bedoelen.
- 3.1 Achtergrond: De DEC vraagt zich af of deze studie een safety & efficacy studie is voor het veilig kunnen toepassen op de patiënt of is het ook bedoeld voor registratie omdat u ook 6 nieuwe longsystemen wilt onderzoeken? Kunt u de term safety & efficacy daarom verder toelichten?
Deze aanvraag is niet geïnitieerd of ontworpen voor CE registratie of voor eventuele andere registratie-bodies maar voor het veilig kunnen toepassen van de combinatie van iCor pomp en kunstlong in de patiënt. Dit geldt voor de bestaande (waar al CE certificering voor is) long systemen alsook voor de nieuwe longsystemen ontworpen gericht op de iCor pomp. We hebben het volgende toegevoegd: "The experiments for the existing and newly developed artificial lung systems are primarily focussed on the improvement of the combination of the iCor pump system with these artificial lung systems to improve treatment of the patients. These experiments are not designed for CE or other certification."
- 3.3 Belang: De criteria voor de read-out worden niet genoemd. Graag nog toevoegen.
We begrijpen de DEC niet helemaal waarom nu in deze paragraaf de criteria voor de read-out moeten staan maar hebben de criteria van de primary read out parameters zoals in achtergrond herhaald in deze belang (relevance) paragraaf:
The primary read-out criteria in the pig experiments are:
 - *Blood flows and pressures in the central vasculature*
 - *Hemolysis*
 - *And for efficacy the primary criteria parameters are:*
 - *Left heart performance*
- 3.4 Strategie: Op basis van welke criteria gaat u na de drie bestaande devices ('kits') over naar de zes nieuwe devices? M.a.w. wat ontbreekt aan de huidige devices waardoor u denkt nog 6 nieuwe devices te moeten gaan onderzoeken?
De bestaande longsystemen zijn ontworpen op een constante pomp en niet op een pulserende pomp zoals de iCor pomp dus de nieuwe pompsystemen worden ontworpen om goed te kunnen omgaan met wisselende hoge en lage flow door het long systeem.

Om dit te verduidelijken hebben we het volgende toegevoegd: "and to develop new artificial lung systems that are designed for pulsatile high and low blood flow in these systems needed for use with the iCor® pump system."

- 3.4 Strategie: Hoe wilt u de nieuwe en bestaande systemen vergelijken, en waarin zouden de nieuwe systemen verbeterd moeten zijn?
Het bestaande longstelsel wat het beste presteert zal als 1 van de longsystemen mee worden genomen in de volgende experimenten als referentie systeem
Om dit te verduidelijken is het volgende toegevoegd: "and will be compared within the experiment to the existing artificial lung system that performs best based on the primary read-out criteria."
- 3.4 Strategie: Het onderzoek naar de bestaande devices en de nieuwe devices lijken parallel te worden uitgevoerd volgens het weergegeven schema, klopt dit? Zo niet, dan graag duidelijker aangeven in het schema en de begeleidende tekst.
Dit is niet zo en we hebben het schema ter verduidelijking aangepast.
- 3.4 Strategie: Wat zijn de hoofdparameters op basis waarvan u besluit dat de iCor met een of meerdere kits toegepast kan worden in de patiënt?
We begrijpen dat de verwijzing in het begin van de strategie paragraaf naar deze parameters verderop in de paragraaf niet geheel duidelijk is en hebben het volgende toegevoegd: "The same group of cardiologist, perfusionist and industry will determine which kit performs the best according to the primary read out criteria as specified in 3.4.2."
- 3.4 Strategie: In de bijlage geeft u een veel uitgebreidere lijst van parameters dan in het projectvoorstel, waarbij opvalt dat in de bijlage geen criteria staan vermeld waaraan een goed resultaat kan worden verbonden. Kunt u uitleggen waarom er meer parameters staan vermeld en met welk doel? Welke zijn relevant voor de go/no-go's en waarom?
De primaire criteria staan nu in paragraaf 3.1, 3.3 en 3.4 waarbij duidelijke ranges en cut-off voor deze parameters gegeven worden in 3.4. Deze zijn gekozen omdat deze ook in de kliniek worden gebruikt als de meest belangrijke parameters voor behandeling van de IC patient in algemene zin en de patiënt met ECMO ondersteuning in het bijzonder.
In paragraaf 3.1 hebben we hiervoor het volgende toegevoegd: "2) that the following primary readout parameters that are based on clinical practice, including the criteria for safety and efficacy can be measured:"
Naast deze primaire parameters die als go/no go worden gebruikt meten we ook een aantal andere parameters die ons kunnen helpen in het begrijpen van de fysiologie, pathologie en functie van het hart en lichaam gedurende het gebruik van de iCor pomp met de longsystemen. We hebben hiervoor de volgende veranderingen in de bijlagen onder A aangebracht: "with the following primary safety and efficacy parameters as read out as well as other parameters that help to understand physiology, pathology and function during performance with the iCor heart-lung system:
For safety the parameters are:
 - *Blood flows and pressures in the central vasculature (primary read out)*
 - *Hemolysis (primary read out)*

- *Cerebral bleeding*

For efficacy the criteria parameters are:

- *Left heart performance (primary read out)*
- *Cardiac afterload*
- *Organ perfusion*
- *Blood flow, blood pump speed and blood pressure within the extracorporeal circuit (ECC)*
- *Transmission of hemodynamic energy"*

Bijlage 1

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: In hoeverre kunt u met het diermodel aantonen of de ischemie nauwkeurig kan worden aangebracht.

Bloedgassen worden in dit model continue gemeten en zoals beschreven in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h

moet de Ejection fraction gezakt zijn naar ongeveer 1/3 van de baseline waardes. Dit lijkt niet duidelijk te zijn als primaire parameter dus we hebben dit als volgt herschreven: "After approximately 1 h of myocardial hypoxia, the reduction of LVEF will go to appr 1/3 from baseline This is primary hemodynamic readout for severe cardiogenic shock."

En hoe kunt u bepalen of met deze methode het hart wel of niet (snel) herstelt nadat de ischemie wordt opgeheven waardoor er nog effecten meetbaar zullen zijn? Hoe nauwkeurig kunt u evalueren om vast te stellen of de hartfunctie zich kan herstellen/ Aangezien de ischemie niet opgeheven wordt kunnen we in dit experiment niet bepalen of het hart herstelt na het opheffen van de ischemie. 5.1 lid2e, 5.1 lid2h hebben dit model ontwikkeld omdat juist infarct schade aan het hart in algemene zin bij varkens voor een erg hoge mortaliteit zorgt. Dit model laat echter geen acuut kamerfibrilleren zien en ook blijven de dieren in leven gedurende het experiment. Om dit te verduidelijken is het volgende toegevoegd: "Based on 5.1 lid2e, 5.1 lid2h, we do expect a more global, ischemic cardiomyopathy (commonly denominated as 'stunned myocardium'), but not a myocardial infarction-like, circumscribed and permanent damage, i.e. necrosis, to the heart, the latter being well known to create a substrate for significant pro-arrhythmia and hence life-threatening and ultimately refractory ventricular tachycardia/ fibrillation, as no mortality and no ventricular fibrillation and sustained ventricular tachycardia occurred as based on their experience and description of the model in the literature."

Hoe kunt u de verschillen meten tussen de huidige systemen en de nieuwe combinaties kit/iCor?

Deze zullen bepaald worden door de primaire read out parameters welke verduidelijkt zijn onder A zoals hieronder aangegeven

with the following primary safety and efficacy parameters as read out as well as other parameters that help to understand physiology, pathology and function during performance with the iCor heart-lung system:

For safety the parameters are:

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

For efficacy the criteria parameters are:

- *Left heart performance (primary read out)*
- *Cardiac afterload*
- *Organ perfusion*
- *Blood flow, blood pump speed and blood pressure within the extracorporeal circuit (ECC)*
- *Transmission of hemodynamic energy*

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Voor welke type patiënten verwacht u dat deze nieuwe technieken nog een verbetering kunnen bewerkstelligen? *Dit zijn voornamelijk patiënten met ernstig, acuut of acuut-op-chronisch ischemisch/ niet-ischemisch hartfalen voor wie VA-ECMO nog een laatste redmiddel kan zijn en die met conventionele behandelingen zoals medicamenteuze strategieën, interventiecardiologische of cardiochirurgische revascularisatieprocedures niet meer gestabiliseerd en daarmee ook niet meer succesvol behandeld kunnen worden. Om dit in de bijlagen te verduidelijken hebben we het volgende vanuit het projectvoorstel het volgende naar de bijlagen gekopieerd: "VA-ECMO is now used in acute (or acute-on-chronic), severe heart failure refractory to conventional treatment to support the systemic circulation in critically-ill patients in which the heart fails and cannot support the systemic circulation anymore. With the new iCor heart-lung system tested here, we expect the current VA-ECMO survival rate of 20-30% to increase to hopefully around 50%."*
- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Hoe gaat u aantonen dat de pulsatiele pomp iets doet? *Zoals ook hierboven aangegeven zullen deze bepaald worden door de primaire read out parameters welke verduidelijkt zijn onder A.*

En hoe kunt u een verschil aantonen als de schade diep in het hart zit? Hoe ernstig maak je de schade in de spier dat het op natuurlijke wijze niet herstelt, maar verschil wel aan te tonen is? Graag meer uitleg over de verschillende fases van herstel.

Zoals hierboven aangegeven wordt de myocardiale ischemie niet opgeheven en kunnen we in dit experiment niet bepalen of het hart herstelt na het opheffen van de ischemische stimulus, de hypoxemie. 5.1 lid2e, 5.1 lid2h hebben dit model ontwikkeld omdat juist blijvende infarct schade aan het hart voor een erg hoge mortaliteit zorgen, zoals boven nader geëxpliciteerd. Dit model laat geen acuut kamerfibrilleren zien en ook blijven de dieren in leven gedurende het experiment. Om dit te verduidelijken is het volgende toegevoegd:

5.1 lid2h

"Based on 5.1 lid2e, 5.1 lid2h, we do expect a more global, ischemic cardiomyopathy (commonly denominated as 'stunned myocardium'), but not a myocardial infarction-like, circumscribed and permanent damage, i.e. necrosis, to the heart, the latter being well known to create a substrate for significant pro-arrhythmia and hence life-threatening and ultimately refractory ventricular tachycardia/fibrillation, as no mortality and no ventricular fibrillation and sustained ventricular tachycardia occurred as based on their experience and description of the model in the literature."

- B. De dieren: U refereert aan een model, maar in uw voorstel wijkt u op verschillende punten hiervan af, zoals gewicht van biggen en anaesthesie. Kan dit een effect hebben op de resultaten en is het nog wel representatief? Graag toelichten.

We maken gebruik van 60 kg varkens waarbij bloed en hart volume beter met de mens overeenkomen dan de 45 kg varkens gebruikt in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h. Om dit te verduidelijken hebben we het volgende toegevoegd: "Animals will be weighed before surgery using pigs of appr. 60 kg that match blood and heart volumes in humans."

Anesthesie is anders maar deze wordt al jaren met veel succes gebruikt in andere varkens modellen met een groot geïnduceerd myocard infarct wat leidt tot hart falen en verlies van hart functie. Dit hebben we als volgt verduidelijkt: "This anesthesia performs very well in myocardial infarction models in the large 60 kg animals we use that lead to loss of heart function."

- 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 nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

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 I.C.. 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 vervollexperimenten 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 vervollexperimenten te laten uitvoeren. De aanvraag volgt voorbeeld 1 uit de handreiking definitie project.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
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.

5.1 lid2h

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.
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.
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.

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.
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.
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.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Voor dit onderzoek is een pompend 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.
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 vervolgexperiment kan worden uitgevoerd. Het aantal benodigde dieren per groep is met een statisticus besproken.
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.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

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.
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.

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.
2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met terminaal 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.
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.

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 DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies 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.

3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies. Zie E2.



Form Project proposal

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

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. **5.1 lid2h**
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. **5.1 lid2h**
- 1.3 Provide the title of the project. Safety and efficacy profile of different artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

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

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

For many years, **5.1 lid2h** medical experts from Cardiology and Intensive Care involved here have gathered clinical and translational scientific expertise in the field of

temporary circulatory support (TCS) as embedded in the heart failure program of [5.1 lid2h](#) [5.1 lid2e](#), [5.1 lid2h](#) .

Veno-Arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) using artificial lungs for oxygenation was originally developed to take over the lungs. When a pump is used to pump the blood through the artificial lung this system can support and take over the circulation. For this, VA-ECMO is now used in acute heart failure to support the blood circulation in critically ill patients in which the heart cannot support the blood circulation anymore. The current VA-ECMO pumps, however, have the major disadvantage that they unload the right ventricle but overload the left ventricle. Xenios AG has been able to develop a revolutionary TCS system (iCor®) which is a much smaller pump that can rapidly change its pumping volume and speed. Based on the ECG, the iCor pump is synchronized with the heart and reduces pumping when the left ventricle contracts. This allows optimal synchronization to and promotion of the patient's native cardiac function. The iCor® technology is the only commercially available VA ECMO system featuring a ECG-synchronized mode of mechanical circulatory support. In this way the inherent mechanical overloading of the failing left heart during VA ECMO that also impairs myocardial recovery will largely be solved with the application of the iCor® system. This revolutionary clinical innovation is now available for clinical use in cardiogenic shock featuring CE-mark (2015) and FDA approval (2020), while post-market surveillance is initiated (Synchritude Register, 2015) and ongoing experimental studies are continued in order to enrich in-depth mechanistic insights into aspects of safety and efficiency, as outlined in detail this proposal.

This novel support strategy is advantageous as it allows to maximally enhance the recovery of the failing heart and in this sense it is completely unique in its kind. Hitherto, the most potent and commonly applied TCS devices, i.e. VA ECMO, supports the patient's circulation but generally tends to overload the failing left heart, which in turn limits patients' prognoses. **With this new system, we expect the current VA-ECMO survival rate of 20-30% to increase to hopefully 50%.**

Although the iCor® pump system for TCS has been approved for clinical use, the combination with existing, and clinically approved, artificial lung systems (so-called patient kits) has been only investigated in combination with the largest artificial lung system used in the clinic. How other, clinically approved and broadly used, artificial lungs with the iCor® pump system support the heart in reduced left ventricle overload in relation to the trade-off with potential high blood pressure leading to cerebral bleedings and blood hemolysis, is unknown. Detailed analyses and understanding is imperative in order to allow a safe and well-tailored, individualized application of the iCor® system in these severely-ill and fragile patients with acute, severe and complex heart failure. The detailed experimental protocol is specifically directed towards enhanced insights into the hemodynamics and cardiac mechanics of the supported individual using the iCor® pump system with different artificial lung systems.

To this end, the [5.1 lid2h](#) will contribute with extensive clinical and biotechnical practical know-how and translational expertise, while working in close collaboration with Xenios AG providing primarily technical excellence and support, as further detailed in this project to compare first 3 already existing and clinically approved patient kits (artificial lung systems) to gain in-depth understanding and improve individualized stratification of patient safety in TCS using the iCor® **heart-lung** system. This will be followed by newly developed artificial lung systems that are specifically designed to perform optimally with the iCor® pump system. **The experiments for the existing and newly developed artificial lung systems are primarily focussed on the improvement of the combination of the iCor pump system with these artificial lung systems to improve treatment of the patients. These experiments are not designed for CE or other certification.**

The project will use a well-established pig model of cardiogenic shock (5.1 lid2e, 5.1 lid2h). The group from the Czech republic that established this model are collaborating and will participate in experiments when necessary. Face validity of this model is shown in the strong reduction of heart function in eg left ventricle ejection fraction and stroke volume and myocardial hypoxia similar to the clinical situations although acute death does not occur. Next to this, during initiation of heart failure, the "Harlequin syndrome" (only upper body hypoxia) symptoms are observed as in the clinic. Anatomy, function and blood volumes are very similar in pigs compared to human. Predictive validity is shown in hemodynamic computer models. The hemodynamic parameters of this model can be used in hemodynamic computer simulations that also reflect the human clinical situation. This supports also the construct validity as the induction of heart failure and myocardial hypoxia results in similar hemodynamic changes in pig and human. The first experiment will be initiated with 4 feasibility runs in 4 pigs to translate the model into our 5.1 lid2h and determine the optimal cannula setting regarding drainage pressure, identifying the exact intravascular sites for all measurements regarding the primary endpoint and the blood flow settings using the iCor® heart-lung system in this model and whether read outs can be collected appropriately. For the newly developed artificial lung systems, we expect maximum 2 animals as feasibility runs as this cardiogenic shock model is then already operational. The first initial phase with 4 animals this is evaluated together with the Czechian group and then followed by testing of 3 different patients artificial lung systems that are currently in the clinic and can be combined with the i-Cor pump, in 3 separate animal groups in order to find the best individualized needs for cardiac support in relation to their safety:

i-cor puls kit (Xenios AG) Heparin/Albumin coating Art No F33220003	i-cor XLung kit (Xenios AG) Heparin/Albumin coating Art No F32000017	i-cor puls TC Kit IPS (Xenios AG) Rheoparin coating Art No F30020032
---	--	--

The initial stage criteria for success are 1) to get reduced heart function parameters (Cardiac output, Stroke volume, Left Ventricle Ejection Fraction) as in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h which are approximately 1/3 of baseline parameters and 2) that the following primary readout parameters that are based on clinical practice, including the criteria for safety and efficacy can be measured:

For safety the primary criteria parameters are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature
- Hemolysis

For efficacy the primary criteria parameters are:

- Left heart performance

The hemodynamic parameters above will determine which of the kits does perform best in an individual animal.

3.2 Purpose

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

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

The main objective of the study is to investigate the safety and efficacy of 3 existing artificial lung systems in combination with the iCor® system in order to evaluate which kit in combination with the iCor® pump system adequately limits the mechanical overload of the heart during TCS to gather data for clinical application. This will be followed by 6 newly artificial lung systems specifically developed for use with the iCor® pump system.

For this, we use an established animal model of cardiogenic shock 5.1 lid2e, 5.1 lid2h and the experiments are all initiated and supported by: 1) 5.1 lid2h that are familiar to use a large scale of TCS systems in their daily practice, 2) experienced 5.1 lid2h and 3) technical support provided on site by Xenios AG. For the model and readout of the hemodynamic parameters the required equipment is readily available. Usage of equipment and readout of the parameters will be done by the 5.1 lid2h clinicians and Xenios AG support with the Czech group as advisor. Anesthesia and maintenance of the pig and support of the model and measurements will be done by the experienced biotechnicians of the department of Cardiology.

Together with the SynCor trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02697006) [ref : Liebetrau C. Safety and performance of a synchronised cardiac assist device in patients with cardiogenic shock and/or undergoing high-risk PCI procedures - the SynCor trial. Presented at: EuroPCR 2019. May 22, 2019. Paris, France.] and the post-market register (Synchritude Register, 2015) these experimental studies set the stage for safe, insightful and more widespread clinical use, as well as novel clinical trials.

3.3 Relevance

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

The primary relevance of the project is to determine which of the 3 existing artificial lung systems and 6 newly developed artificial lung systems in combination with the iCor® system can best prevent overload of the heart while providing optimal cardiovascular support to counteract the shock state, as based on the comprehensive scale of hemodynamic parameters assessed per experiment. This heart-lung system will hopefully lead to a better survival of these critically ill patients that without the VA-ECMO system 100% will die but with current VA-ECMO have a survival rate of max 20-30% which leaves lots of room for improvement to hopefully 50%.

This is a combination of cutting edge clinical know-how in the application of advanced technology that will provide new scientific insight in how to use and adjust TCS systems in critically-ill individual patients. Importantly, the results will not be confined to critically-ill cardiology patients but hold for the general applicability of the system in wider range of critically-ill patients with e.g. after open-heart cardiac surgery, refractory shock in septic cardiomyopathy, severe right-heart failure in pulmonary embolism. Moreover, better treatment of these patients in the acute setting is also aimed at improved long-term results and reduction of chronic dependency of care hospital discharge. Obviously, this is not only a huge benefit for the patient and its family, but also will limit the socio-economic burden after applying the TCS system. For the patients with life-threatening heart failure the direct relevance which can be deduced from the experiments is:

- 1) How to improve and optimize the mechanical overload imposed on the failing heart of individual patients in need of temporary circulatory support.
- 2) How to individualize management of the TCS iCor® heart-lung system for optimal patient safety
- 3) Improve the short- and long-term survival of patients with acute and severe cardiogenic shock in need of TCS.

The primary read-out criteria in the pig experiments are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature
- Hemolysis

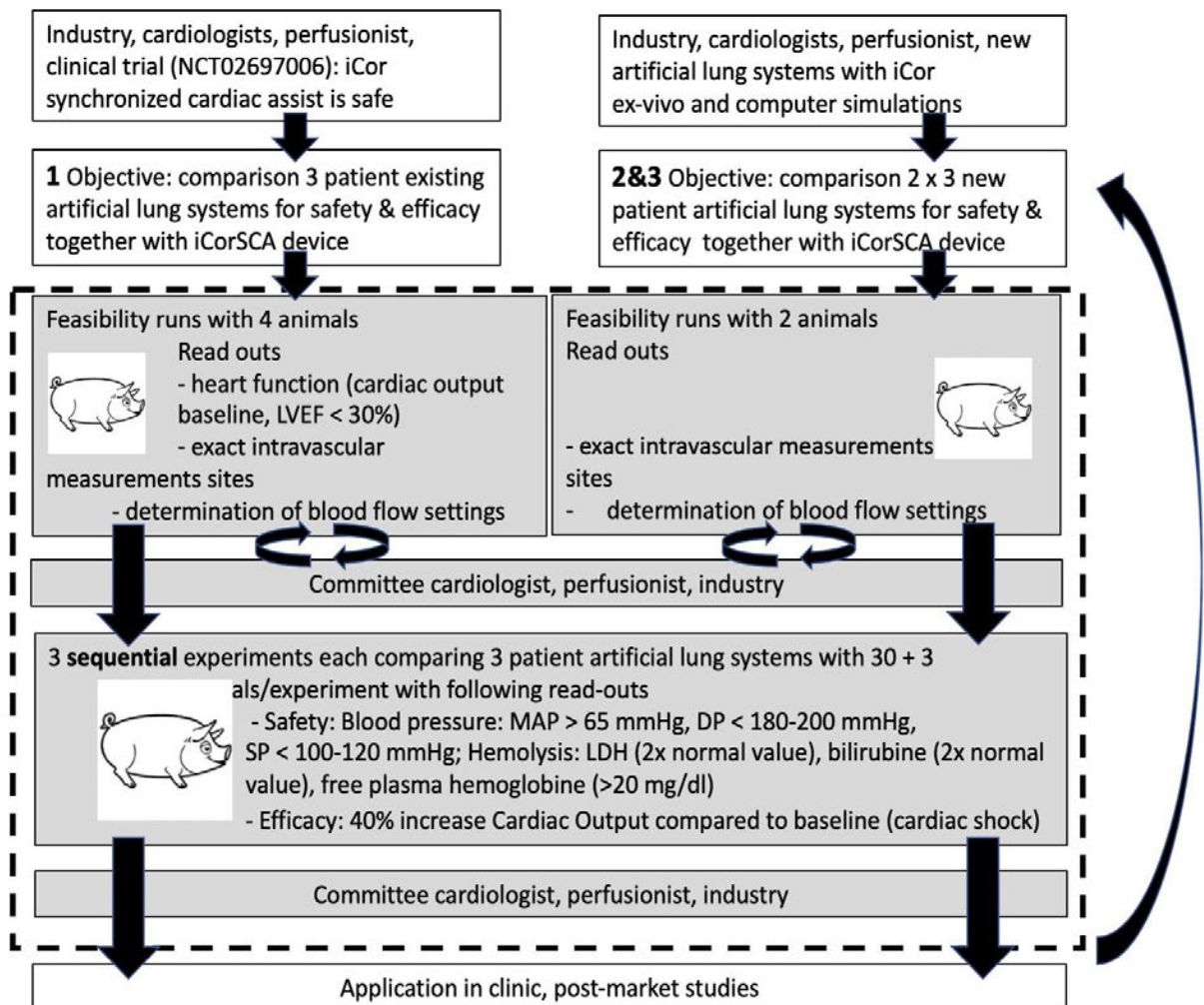
And for efficacy the primary criteria parameters are:

- Left heart performance

3.4 Research strategy

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

1. The iCor® pump system by Xenios AG is approved for clinical use but the clinically approved artificial lung systems need detailed analysis on safety and efficacy in combination with the iCor® pump system based on hemodynamic parameters in pigs.
2. A pilot study comprising a detailed multi-purpose analysis of the iCor® pump system in terminal experiments for an in-depth experimental model analysis of individuals in cardiogenic shock addressing pathophysiology-system interaction focusing on efficiency and safety as based on cardiovascular and hemodynamic parameters.
3. In-vivo non-recovery pig studies using 3 different artificial lung systems for a detailed analysis on safety and efficacy in 3 different pig groups using a cardiogenic shock model
4. The experimental results are expected to set the stage for a more widespread, safe and efficient clinical use of TCS and specifically the iCor® **heart-lung** system, which generates impetus for further clinical evaluation and controlled trials and to develop new artificial lung systems **that are designed for pulsatile high and low blood flow in these systems needed for use** with the iCor® pump system



Flowchart of strategy with gray area within the dashed line performed within this project.

The project will only use pigs that will be terminated when finishing experiment (non-survival). In this project, cardiologist, perfusionist and industry will determine during and after each feasibility run in 1 pig, the improvements needed for the next feasibility run on the next pig. When read-out criteria are met (exact intravascular measurements sites & blood flow settings), the project will continue in the next step with 30 non-survival animals

(10 per group). The same group of cardiologist, perfusionist and industry will determine which kit performs the best according to **the primary read out criteria as specified in 3.4.2.** This will set the stage to move to clinic and clinical post-market studies. This same strategy will be used to test new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system. These newly designed artificial lung systems will be first tested in ex-vivo and computer simulations before considered for use in animal studies **and will be compared within the experiment to the existing artificial lung system that performs best based on the primary read-out criteria.**

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

For all study components, the Xenios AG iCor® device system will be used.

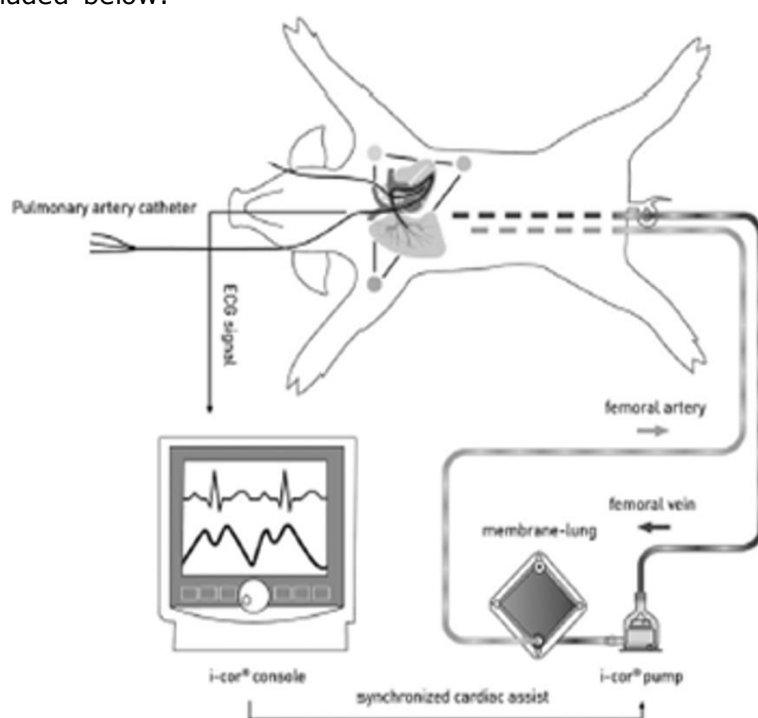
Study component 1 (before this project):

In the Synchor study (www.clinicaltrials.gov NCT02697006) 43 patients were enrolled and showed that the iCor® TCS system is safe to use. In this study, the hilite® LT 7000 was used as artificial lung system. This oxygenator has a higher transmembraneous resistance. Efficacy data regarding achievable blood flow and blood pressure characteristics in the central vasculature, and its impact on left ventricular function and cardiac afterload reduction, coronary and organ perfusion, and transmission of pulse energy are lacking, as device components may have a functional impact on performance and efficacy of ECG-synchronized pulsatility. For new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system ex vivo experiments and computer simulations are performed.

Study component 2:

In a pilot study, the cardiogenic shock model will be used including 2 extra animals for the first experiment to translate the model to the Netherlands.

The pilot study in experiment 1, 2 and 3 in 2 animals will determine optimal cannula settings regarding drainage pressure, the exact intravascular sites for hemodynamic measurements regarding the primary endpoints of safety and efficacy and the blood flow settings will be determined. A cartoon for the set-up of the ECC and the inherent multi-site cannulation is included below.



We expect to perform this once with 4 animals. Total 4 animals

Study component 3:

In this component, the same model and cannula setting will be used in 3 groups of terminal animals testing 3 patient artificial lung systems (iCor® puls kit, iCor® XLung kit, iCor® puls TC kit IPS) for hemodynamic performance for safety and efficacy in combination with the iCor® pump system with 10 animals per group to collect the following measurement parameters:

Safety endpoints:

- a) Blood pressures/cerebral bleeding with blood pressure as primary read out (Mean arterial pressure (MAP) < 65 mmHg; Systolic blood pressure (SP) 180-200 mmHg; Diastolic blood pressure (DP) >100-120 mmHg)
- b) Hemolysis: secondary read out with a composite diagnosis of LDH (2x normal value), bilirubine (2x normal value), free plasma hemoglobine (>20 mg/dl)

Efficacy endpoints:

- a) Left heart performance based on Cardiac Output 40% increase from baseline as primary efficacy endpoint

Duration is 5 years, in which we expect to perform 3 experiments: 1) with 37 animals (4 + (3 x (10 +1))) to translate the model and test the existing 3 artificial lung system in combination with the iCor® pump system and compare these to the best performing system. Experiment 2) and 3) each 35 animals (2 + (3 x (10 +1))) as cardiogenic shock model is then up en running and we need only 2 animals for optimal canula settings to test new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system. This will be 37 + 35 + 35 = 107 animals

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

The coherence of the project is very straightforward. Each experiment starts with the implementation of either: 1) The iCor® pump system plus existing artificial lung systems in individuals in order to tailor an efficient and safe degree of blood flow and blood pressure characteristics in the central vasculature, as well as its impact on left ventricular function and cardiac mechanical overload, and the individual coronary and organ perfusion, and transmission of pulse energy or 2) new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system ex vivo experiments and computer simulations are performed. (study component 1). Study component 2 is an in vivo pig study starting with a pilot for translating the cardiogenic shock model and optimal cannulation settings. When this setting is evaluated and optimized, these initial experiments are directly followed by a larger study (study component 3) in 3 groups of pigs that each have a different patient kit. The same strategy will be used (although with only 2 animals in pilot component 2) to compare new artificial lung systems (based on ex-vivo and computer simulation testing) after the initial comparison of the existing and clinically approved iCor puls kit, iCor XLung kit and iCor puls TC kit IPS.

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

Serial number	Type of animal procedure
1	Temporary circulatory support in pig
2	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|------------------------------|
| 1 | Synchronized Cardiac support |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Veno-Arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) is using artificial lung systems and a blood pump that can support and even completely take over the human systemic circulation normally done by the heart. **VA-ECMO is now used in acute (or acute-on-chronic), severe heart failure refractory to conventional treatment to support the systemic circulation in critically-ill patients in which the heart fails and cannot support the systemic circulation anymore. With the new iCor heart-lung system tested here, we expect the current VA-ECMO survival rate of 20-30% to increase to hopefully around 50%.**

The main objective of this project is to test existing clinically approved and newly developed artificial lung systems (followed by new artificial lung system) to be used in combination with a new temporary circulatory support (TCS) pump: the iCor® pump system. This pump system is CE marked and FDA approved. The iCor® pump system represents a revolutionary innovation as compared to conventional VA-ECMO systems as it can operate in an ECG-/ heart-beat-synchronized mode. With this new technology the iCor® pump system can optimally adapt its pumping action to the native contraction of the individual patient's heart. This unique, ECG-synchronized adaptation of VA-ECMO support reduces the hemodynamic overload usually imposed on the failing left ventricle by conventional VA-ECMO, the latter representing the major drawback of current clinical VA-ECMO pumps that use the existing artificial lung systems. Although both, the iCor® pump system itself as also the different single artificial lung systems available are all approved for clinical use, robust data on the combination of iCor® pump system plus different artificial lung systems are currently lacking. An experienced team of physicians,

such as interventional cardiologists, perfusionists, biotechnicians and technical experts from the industry partner will be involved in this study to investigate, which existing artificial lung system in combination with the iCor® pump system can reduce the left ventricular overload best as based on a comprehensive assessment of hemodynamics and biocompatibility as outlined in detail below, followed by new artificial lung systems specifically designed for the iCor® pump system. Therefore, the focus is first a feasibility study in a limited number of animals (max 4) in which collection of safety and efficacy parameters are the primary criteria. This is followed by a comparison of different artificial lung systems in a larger group with the following primary safety and efficacy parameters as read out as well as other parameters that help to understand physiology, pathology and function during performance with the iCor heart lung system: For safety the parameters are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature (primary read out)
- Hemolysis (primary read out)
- Cerebral bleeding

For efficacy the criteria parameters are:

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

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

1. Animals will be weighed before surgery using pigs of appr. 60 kg that match blood and heart volumes in humans.
2. Animals will not be fed on the day of surgery
3. Using the the iCor® system a cardiac shock model is induced (5.1 lid2e, 5.1 lid2h) under general anesthesia on pigs. Anesthesia is initiated with an intramuscular injection of a mix of ketamin, midazolam and atropine followed by induction with a intravenously injection of barbiturate and maintenance with a intravenous mix of a sedative (eg midazolam), muscle relaxant (eg pancuronium) and an analgesic (eg sulfentanil). This anesthesia performs very well in myocardial infarction models in the large 60 kg animals we use that lead to loss of heart function. While under anesthesia, pigs are breathing using a ventilator.
4. The cardiac shock model will be induced as follows: after initiation of VA-ECMO, the animals will be stabilized for 10 min. Artificial ventilation will subsequently be switched to the Continuous Mandatory Ventilation (CMV) mode to cause severe hypoxemia in the blood entering the left heart chambers and causing tissue hypoxia in all tissues perfused by LV cardiac output. Subsequent global myocardial hypoxia will occur, rapidly lowering cardiac contractility, LV ejection fraction (EF) and blood pressure.

After approximately 1 h of myocardial hypoxia, the reduction of LVEF will go to appr 1/3 from baseline This is primary hemodynamic readout for severe cardiogenic shock.

Thereafter, continuous perfusion of the heart with hypoxemic blood maintains advanced myocardial dysfunction and severely compromised hemodynamic function.

Based on 5.1 lid2e, 5.1 lid2h , we do expect a more global, ischemic cardiomyopathy (commonly denominated as 'stunned myocardium'), but not a myocardial infarction-like, circumscribed and permanent damage, i.e. necrosis, to the heart, the latter being well known to create a substrate for significant pro-arrhythmia and hence life-threatening and ultimately refractory ventricular tachycardia/ fibrillation, as no mortality and no ventricular fibrillation and sustained ventricular tachycardia occurred as based on their experience and description of the model in the literature.

After initiation of the cardiac shock model, the different patient kits will be compared for the following safety and efficacy parameters (with normal and cardiac shock values in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h

Neuzil P. Physiol Res 2016) compared to baseline. Blood gas will be measured continuously, other parameters 3 measurements during each stage: baseline, VA-ECMO No shock with a) pulsatile and b) non-pulsatile pumping, VA-ECMO with cardiogenic shock with a) pulsatile and b) non-pulsatile pumping.

Safety endpoints:

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

- a) Hematocrit [%]
- b) Hemoglobin [mmol/L]
- c) Free Hemoglobin [mg/dL]
- d) Lactate dehydrogenase
- e) Bilirubin

Efficacy endpoints:

a) Left heart performance

- Cardiac output (CO) [L/min] Primary endpoint efficacy
- Cardiac Index (CI) [L/min/m²]
- Stroke Volume (SV) [100 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]

b) Cardiac afterload

- Systemic Vascular Resistance (SVR) [dynes - sec/cm⁻⁵]
- Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) [dynes - sec/cm⁻⁵/m²]
- Left Ventricular Stroke Work (LVSW) [g/m/m²]
- Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI) [g/m²/beat]
- Mean arterial pressure (MAP) [mmHg]

c) Organ perfusion:

- Lactate [mmol/L]
- Central venous Blood Gas analysis (pH, bicarbonate, SvO₂)
- Central venous O₂ saturation (SvO₂)

d) Blood flow, blood pump speed and blood pressure within the ECC

e) Transmission of hemodynamic energy: This will be calculated using the pressure changes (pressure energy) and flow changes (kinetic energy) over time and is needed to compare pulsatile vs non-pulsatile performance (Wolfe et al Artificial Organs 2015, 39, E127-137)

4. Termination under anesthesia, the animal will be under anesthesia for approximately 9 hours

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

To keep the numbers of animals to a minimum, we will collect a large amount of information from each of the animals as can be seen in the parameters above.

We do a power analysis based on the experience of the clinicians that use temporary circulatory support devices for efficacy and variation aiming for reduction of left ventricle overload. This is important as underpowering will result that conclusions cannot be drawn and makes the experiments useless.

With a power van 0.9 en een alpha van 0.05 and an expected 40% efficacy with Cardiac Output as primary readout based upon unloading simulations between different artificial lung systems with and without pulsatile pump with a 40% increase of the 2.75 l/min (5.1 lid2e, 5.1 lid2h) to 3.85 l/min) between the artificial lung systems and a variation of 30% (based on variation in paper of pig model 5.1 lid2e, 5.1 lid2h) we need 10 pigs/group (/artificial lung system) . Since this is an acute experiment, we are confident that all animals will be used and no deaths due to complications during the experiment were reported from the 5.1 lid2e, 5.1 lid2h . However, to be on the safe side, we assume that 1 animal/group will die early in the experiment which will bring the number on 11 animals/group. If this, as we expect, will not occur these extra animals will not be used. With comparison of 3 different kits this will be 33 animals plus the 4 animals for the pilot in the first experiment and 2 pilot animals for the 2nd and 3rd experiment this will result in 37 animals for 1 experiment 1. For experiment 2 and 3 we need 2 pilot animals each and 33 animals per experiment, This makes 35 for experiment 2 and 35 for experiment 3. which is in total 107 pigs.

B. De dieren

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

Species: Porcine, healthy; origin: 1; estimated numbers: 107; adult pigs with a minimal weight of 60kg.

These porcine models are essential as dynamic behavior of cardiac structures and valves, that are impossible to realize in a phantom or *ex-vivo* models. Pigs are very similar to humans regarding heart and arterial anatomy and physiology allowing endovascular experiments. Furthermore, also porcine coagulation (hemolysis, thrombus, cerebral bleeding), immune system (strong interference with coagulation) and, for this project very important, blood hemodynamics are very comparable to humans.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Replacement: Mechanistic knowledge and details related to efficacy and safety are known of the iCor pump system itself and for the artificial lung systems itself. The combination, however, of the iCor pump system with the different artificial lung systems are unknown. This can only be tested in a large animal cardiac shock model due to anatomy and size of the animals and hemodynamic and coagulation resemblance between pig and human.

Reduction: As mentioned, we will generate a large amount of data in one animal this will generate a clear view in performance of the artificial lung systems in combination with the iCor[®] pump system and its effect on reduction of left ventricle overload and trade-off this generates (eg hemolysis, thrombus, bleeding, blood pressure) This determines go-nogo's thereby reducing the number of animals.

Refinement: The anesthesia, catheterization and surgery will be done by experienced and qualified biotechnicians that do this on a daily basis and involves the cardiologist and perfusionist that are using these technology in the hospital. This guarantees a good anesthesia, catheterization and surgery. The group of researchers contains all the know-how needed for initiation, design and interpretation of the experiments. Furthermore, this is a non-recovery experiment

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

This is a non-recovery experiment

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Not Applicable

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Anesthesia: Anesthesia is initiated with an intramuscular injection of a mix of ketamin, midazolam and atropine followed by induction with a intravenously injection of barbiturate and maintenance with a intravenous mix of a sedative (eg midazolam), muscle relaxant (eg pancuronium) and a analgesic (eg sufentanil).

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Time before anesthesia will cause stress to the animals

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

Experiments will be executed on animals being completely under general anesthesia. Experiments are non-survival and executed within a single day whereby at the end of the day the animal will be euthanized.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Non Recovery

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

The induction of the shock model followed by extensive intravascular monitoring will severely affect the hemodynamics of the pig that is not compatible with a good recovery of the animal from the anesthesia. This also makes the animals no longer suitable for other experiments, therefore the animals will not recover from anesthesia.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Naam van het project	Veiligheid en werkzaamheid van kunstlongen met pomp die zich aan de hartslag aanpast
NTS-identificatiecode	NTS-NL-232653 v.1
Nationale identificatiecode van de NTS <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
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

Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).	<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>
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 tussen voordelen op korte	<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> <p>Maatschappelijk belang (mogelijke gevolgen in de kliniek):</p>

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

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>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>	<p>Hergebruikt</p>	<p>Teruggeplaatst</p>	<p>Geadopteerd</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	



Advies aan CCD

Datum 05 maart 2021

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114395

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
 Aanvraagnummer: AVD202114395
 Betreft: Nieuwe aanvraag
 Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

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

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst omdat het een eenvoudige aanvraag betreft en vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	<p>Het Secretariaat heeft de volgende vragen gesteld aan de aanvrager:</p> <p>In het projectvoorstel, onder punt 3.4.4. wordt u gevraagd de bijlages op te geven. De titel die u geeft voor bijlage 1 "Temporary circulatory support in pig" is niet dezelfde als de titel die u heeft aangegeven op het formulier bijlage beschrijving dierproeven "Synchronized Cardiac support". Kunt u deze twee met elkaar in overeenstemming brengen?</p> <p>Het is uit uw aanvraag niet duidelijk of u beide geslachten gebruikt of zich wilt beperken tot 1 geslacht. Kunt u dit in de bijlage dierproeven aangeven, onder punt B?</p>			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support				
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		107	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Overzicht van opmerkingen bij AdviesNotaCCD_5.1 lid2e.pdf

Pagina: 1

-
- Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 15:11:20 +01'00'
5.2 lid1
-
- Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 15:40:34 +01'00'
In de NTS zeggen ze onder expected impacts: er zullen geen negatieve gevolgen zijn.....5.2 lid1
Dat moeten ze dus even herformuleren.
-
- Nummer: 3 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 15:12:57 +01'00'
Wij kunnen anders niet met zekerheid zeggen dat we de juiste bijlage beoordelen (of zoiets)
-
- Nummer: 4 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 15:55:51 +01'00'
waarom wil je dit weten? komen de dieren van commerciële fokker? (herkomst 1: ik kan niet vinden waar ze dan vandaan komen, heb jij enig idee? Kan registratieboekje NVWA zo snel niet vinden.)
5.2 lid1
-
- Nummer: 5 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 15:47:18 +01'00'
Reduction in de NTS 5.2 lid1
5.2 lid1
5.2 lid1
-
- Nummer: 6 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 15:54:20 +01'00'
Als je de vraag stelt kort erbij zetten waarom we dat willen weten. En als je de vraag stelt, dan niet alleen aangeven welk geslacht, maar ook onderbouwen.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Synchronized Cardiac support

Varkens (*Sus scrofa domesticus*)

Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. Staat niet vermeld in de aanvraag

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
--	--

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten uit het DEC advies:</p> <p>C1 (definitie project en samenhang): (...) De DEC vindt dit onderzoek heel relevant gezien de hoge mortaliteit van deze acute patiënten op de I.C.. 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>C7 (kennis en kunde): 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</p>
-------------------	--

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.

Ethische afweging van de DEC:

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.


2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met terminaal 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.


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.

Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden

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

	<p>opleveren om de experimenten waarin het beste TCS systeem moet worden vastgesteld verder uit te voeren.</p> <p>Het uitgebrachte advies is niet gebaseerd op consensus. Het 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.</p>
---	--


3 Kwaliteit DEC advies

	<p>Kwaliteit DEC-advies</p> <p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p> <p>U geeft duidelijk de minderheidsstandpunten ook weer in uw advies.</p>
---	---

4 Inhoudelijke beoordeling


3V's

<p>Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.</p>


	<p>Hergebruik</p> <p>Er is geen sprake van hergebruik van dieren.</p>
---	--

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


Pagina: 4

 Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 16:05:32 +01'00'


5.2 lid1

 Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 16:05:43 +01'00'

wat staat er nou bij C13? 5.2 lid1

 Nummer: 3 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 16:05:57 +01'00'

weg

 Nummer: 4 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 5-3-2021 16:05:51 +01'00'

Naam proef		
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support	Er worden geen humane eindpunten verwacht.	
Varkens (<i>Sus scrofa domestica</i>)	Ongerief: 100,0% Terminaal	

5 Samenvatting

5.2 lid1

De DEC heeft veel vragen gesteld met betrekking tot de strategie. Met name zijn er twijfels over het op te stellen model, wat een overname is van een in de literatuur beschreven model met enkele aanpassingen. Het advies is tot stand gekomen met een meerderheidsstandpunt, waarbij 3 van de 7 leden geen positief advies wilden uitbrengen. Twee hiervan twijfelen aan de bruikbaarheid van het model en de kennis van de IvD om na de pilot de gegevens voldoende te kunnen interpreteren. Het andere lid is niet overtuigd dat de onderzoeksgroep voldoende kennis heeft over cardiovasculair onderzoek met varkens en is niet overtuigd dat de IvD hier voldoende op kan toezien.



De DEC stelt de volgende voorwaarde voor:

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.

5.2 lid1

De IvD

beoordeelt of de bruikbaarheid van het model voldoende gevalideerd is om verder te gaan met de andere experimenten uit de aanvraag.





Het is niet duidelijk uit de aanvraag of de onderzoeker beide geslachten gebruikt. Het Secretariaat heeft hier een vraag over gesteld.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

Pagina: 5

 Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 16:08:49 +01'00'
5.2 lid1

 Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 5-3-2021 16:07:44 +01'00'
5.2 lid1

5.2 lid 1

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.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



Advies aan CCD

Datum 05 maart 2021

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114395

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
Aanvraagnummer: AVD202114395
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

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

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst omdat het een eenvoudige aanvraag betreft en vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	<p>Het Secretariaat heeft de volgende vragen gesteld aan de aanvrager:</p> <ul style="list-style-type: none">- In het projectvoorstel, onder punt 3.4.4. wordt u gevraagd de bijlages op te geven. De titel die u geeft voor bijlage 1 "Temporary circulatory support in pig" is niet dezelfde als de titel die u heeft aangegeven op het formulier bijlage beschrijving dierproeven "Synchronized Cardiac support". Kunt u deze twee met elkaar in overeenstemming brengen? Dit is belangrijk zodat we zeker weten dat we de juiste bijlage beoordelen.- In de bijlage dierproeven beschrijft u onder B, herkomst dieren =1. Bij de registratie van de NVWA staat 1 voor hergebruik, toch heeft u niet aangegeven bij onderdeel C dat het hier gaat om hergebruik van de dieren. Kunt u dit alsnog doen? Als hergebruik niet de herkomst van de dieren is, kunt u dan aangeven wat wel de herkomst is?- Het is uit uw aanvraag niet duidelijk of u beide geslachten gebruikt of zich wilt beperken tot 1 geslacht. Kunt u dit in de bijlage dierproeven aangeven, onder punt B? De CCD wil graag weten welk geslacht wordt gebruikt om een inschatting te maken van op voorraad gedode dieren, indien van toepassing. Indien u zich tot 1 geslacht wilt beperken, kunt u dan onderbouwen waarom dit noodzakelijk is?
---------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support				
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)		107	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Synchronized Cardiac support

Varkens (*Sus scrofa domesticus*)

Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt. Staat niet vermeld in de aanvraag

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
--	--

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten uit het DEC advies:</p> <p>C1 (definitie project en samenhang): (...) De DEC vindt dit onderzoek heel relevant gezien de hoge mortaliteit van deze acute patiënten op de I.C.. 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 werklust.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
-------------------	--

De aanvraag volgt voorbeeld 1 uit de handreiking definitie project.

C7 (kennis en kunde): 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.

Ethische afweging van de DEC:

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.

2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met terminaal 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.

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.

	<p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden 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.</p> <p>Het uitgebrachte advies is niet gebaseerd op consensus. Het 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.</p>
--	--

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p> <p>U geeft duidelijk de minderheidsstandpunten weer in uw advies.</p>	

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

<p>Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.</p>

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

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

Naam proef		
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support	Er worden geen humane eindpunten verwacht.	
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Ongerief: 100,0% Terminaal	

5 Samenvatting

5.2 lid1

De DEC heeft veel vragen gesteld met betrekking tot de strategie. Met name zijn er twijfels over het op te stellen model, wat een overname is van een in de literatuur beschreven model met enkele aanpassingen. Het advies is tot stand gekomen met een meerderheidsstandpunt, waarbij 3 van de 7 leden geen positief advies wilden uitbrengen. Twee hiervan twijfelen aan de bruikbaarheid van het model en de kennis van de IvD om na de pilot de gegevens voldoende te kunnen interpreteren. Het andere lid is niet overtuigd dat de onderzoeksgroep voldoende kennis heeft over cardiovasculair onderzoek met varkens en is niet overtuigd dat de IvD hier voldoende op kan toezien.

De DEC stelt de volgende voorwaarde voor:

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.

5.2 lid1

De IvD beoordeelt of de bruikbaarheid van het model voldoende gevalideerd is om verder te gaan met de andere experimenten uit de aanvraag. 5.2 lid1

Het Secretariaat heeft nog vragen gesteld over herkomst en geslacht van de dieren en over de NTS.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

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.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: vrijdag 5 maart 2021 16:29
Aan: 5.1 lid2h
CC: 5.1 lid2e 5.1 lid2h
Onderwerp: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 202114395

Geachte 5.1 lid2e ,

Op 11-01-2021 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 AVD 5.1 lid2h 202114395. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

- Bij reduction wordt niet geheel duidelijk welke maatregelen zijn genomen om het aantal dieren zo laag mogelijk te houden. Kunt u hierover uitweiden?

- Onder "expected impacts/adverse effects" beschrijft u dat de dieren niet bijkomen uit de narcose en er dus geen negatieve gevolgen zijn voor de dieren. Dit impliceert dat doodgaan geen negatief effect is. Kunt u deze tekst aanpassen?

Onduidelijkheden

- In het projectvoorstel, onder punt 3.4.4. wordt u gevraagd de bijlages op te geven. De titel die u geeft voor bijlage 1 "Temporary circulatory support in pig" is niet dezelfde als de titel die u heeft aangegeven op het formulier bijlage beschrijving dierproeven "Synchronized Cardiac support". Kunt u deze twee met elkaar in overeenstemming brengen? Dit is belangrijk zodat we zeker weten dat we de juiste bijlage beoordelen.

- In de bijlage dierproeven beschrijft u onder B, herkomst dieren =1. Bij de registratie van de NVWA staat 1 voor hergebruik, toch heeft u niet aangegeven bij onderdeel C dat het hier gaat om hergebruik van de dieren. Kunt u dit alsnog doen? Als hergebruik niet de herkomst van de dieren is, kunt u dan aangeven wat wel de herkomst is?

- Het is uit uw aanvraag niet duidelijk of u beide geslachten gebruikt of zich wilt beperken tot 1 geslacht. Kunt u dit in de bijlage dierproeven aangeven, onder punt B? De CCD wil graag weten welk geslacht wordt gebruikt om een inschatting te maken van op voorraad gedode dieren, indien van toepassing. Indien u zich tot 1 geslacht wilt beperken, kunt u dan onderbouwen waarom dit noodzakelijk is?

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

Opsturen binnen veertien dagen

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

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben

ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

5.1 lid2h

Aan Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 93118
2509 AC Den Haag

Our reference 5.1 lid2h

Date Maart 8, 2021

Betreft: Beantwoording onduidelijkheden CCD AVD 5.1 lid2h 202114395

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2e

5.1 lid2e

Geachte CCD,

Naar aanleiding van uw e-mail met betrekking tot verduidelijking van onze projectaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395 hebben we de bijgevoegde aanvraag aangepast

- Voor de NTS hebben we de uitleg welke maatregelen genomen zijn om aantallen dieren zo laag mogelijk te houden uitgebreid & de beschrijving onder expected impact/adverse aspects aangepast.
- In het projectvoorstel is de naam van de bijlage nu exact hetzelfde.
- In de bijlage is de herkomst van dieren aangepast naar 3 (niet-geregistreerde fokker) en hebben we aangegeven dat we zowel mannelijke als vrouwelijke dieren kunnen gebruiken.

We denken hiermee alle onduidelijkheden verholpen te hebben en hopen op een spoedige CCD goedkeuring

Hoogachtend,

5.1 lid2e

5.1 lid2h



Form

Project proposal

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

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

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

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

For many years, medical experts from Cardiology and Intensive Care involved here have gathered clinical and translational scientific expertise in the field of

temporary circulatory support (TCS) as embedded in the heart failure program of 5.1 lid2h 5.1 lid2e, 5.1 lid2h .

Veno-Arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) using artificial lungs for oxygenation was originally developed to take over the lungs. When a pump is used to pump the blood through the artificial lung this system can support and take over the circulation. For this, VA-ECMO is now used in acute heart failure to support the blood circulation in critically ill patients in which the heart cannot support the blood circulation anymore. The current VA-ECMO pumps, however, have the major disadvantage that they unload the right ventricle but overload the left ventricle. Xenios AG has been able to develop a revolutionary TCS system (iCor®) which is a much smaller pump that can rapidly change its pumping volume and speed. Based on the ECG, the iCor pump is synchronized with the heart and reduces pumping when the left ventricle contracts. This allows optimal synchronization to and promotion of the patient's native cardiac function. The iCor® technology is the only commercially available VA ECMO system featuring a ECG-synchronized mode of mechanical circulatory support. In this way the inherent mechanical overloading of the failing left heart during VA ECMO that also impairs myocardial recovery will largely be solved with the application of the iCor® system. This revolutionary clinical innovation is now available for clinical use in cardiogenic shock featuring CE-mark (2015) and FDA approval (2020), while post-market surveillance is initiated (Synchritude Register, 2015) and ongoing experimental studies are continued in order to enrich in-depth mechanistic insights into aspects of safety and efficiency, as outlined in detail this proposal.

This novel support strategy is advantageous as it allows to maximally enhance the recovery of the failing heart and in this sense it is completely unique in its kind. Hitherto, the most potent and commonly applied TCS devices, i.e. VA ECMO, supports the patient's circulation but generally tends to overload the failing left heart, which in turn limits patients' prognoses. **With this new system, we expect the current VA-ECMO survival rate of 20-30% to increase to hopefully 50%.**

Although the iCor® pump system for TCS has been approved for clinical use, the combination with existing, and clinically approved, artificial lung systems (so-called patient kits) has been only investigated in combination with the largest artificial lung system used in the clinic. How other, clinically approved and broadly used, artificial lungs with the iCor® pump system support the heart in reduced left ventricle overload in relation to the trade-off with potential high blood pressure leading to cerebral bleedings and blood hemolysis, is unknown. Detailed analyses and understanding is imperative in order to allow a safe and well-tailored, individualized application of the iCor® system in these severely-ill and fragile patients with acute, severe and complex heart failure. The detailed experimental protocol is specifically directed towards enhanced insights into the hemodynamics and cardiac mechanics of the supported individual using the iCor® pump system with different artificial lung systems.

To this end, the 5.1 lid2h will contribute with extensive clinical and biotechnical practical know-how and translational expertise, while working in close collaboration with Xenios AG providing primarily technical excellence and support, as further detailed in this project to compare first 3 already existing and clinically approved patient kits (artificial lung systems) to gain in-depth understanding and improve individualized stratification of patient safety in TCS using the iCor® heart-lung system. This will be followed by newly developed artificial lung systems that are specifically designed to perform optimally with the iCor® pump system. **The experiments for the existing and newly developed artificial lung systems are primarily focussed on the improvement of the combination of the iCor pump system with these artificial lung systems to improve treatment of the patients. These experiments are not designed for CE or other certification.**

The project will use a well-established pig model of cardiogenic shock (5.1 lid2e, 5.1 lid2h). The group from the Czech republic that established this model are collaborating and will participate in experiments when necessary. Face validity of this model is shown in the strong reduction of heart function in eg left ventricle ejection fraction and stroke volume and myocardial hypoxia similar to the clinical situations although acute death does not occur. Next to this, during initiation of heart failure, the "Harlequin syndrome" (only upper body hypoxia) symptoms are observed as in the clinic. Anatomy, function and blood volumes are very similar in pigs compared to human. Predictive validity is shown in hemodynamic computer models. The hemodynamic parameters of this model can be used in hemodynamic computer simulations that also reflect the human clinical situation. This supports also the construct validity as the induction of heart failure and myocardial hypoxia results in similar hemodynamic changes in pig and human. The first experiment will be initiated with 4 feasibility runs in 4 pigs to translate the model into our 5.1 lid2h and determine the optimal cannula setting regarding drainage pressure, identifying the exact intravascular sites for all measurements regarding the primary endpoint and the blood flow settings using the iCor® heart-lung system in this model and whether read outs can be collected appropriately. For the newly developed artificial lung systems, we expect maximum 2 animals as feasibility runs as this cardiogenic shock model is then already operational. The first initial phase with 4 animals this is evaluated together with the Czechian group and then followed by testing of 3 different patients artificial lung systems that are currently in the clinic and can be combined with the i-Cor pump, in 3 separate animal groups in order to find the best individualized needs for cardiac support in relation to their safety:

i-cor puls kit (Xenios AG) Heparin/Albumin coating Art No F33220003	i-cor XLung kit (Xenios AG) Heparin/Albumin coating Art No F32000017	i-cor puls TC Kit IPS (Xenios AG) Rheoparin coating Art No F30020032
---	--	--

The initial stage criteria for success are 1) to get reduced heart function parameters (Cardiac output, Stroke volume, Left Ventricle Ejection Fraction) as in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h which are approximately 1/3 of baseline parameters and 2) that the following primary readout parameters that are based on clinical practice, including the criteria for safety and efficacy can be measured:

For safety the primary criteria parameters are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature
- Hemolysis

For efficacy the primary criteria parameters are:

- Left heart performance

The hemodynamic parameters above will determine which of the kits does perform best in an individual animal.

3.2 Purpose

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

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

The main objective of the study is to investigate the safety and efficacy of 3 existing artificial lung systems in combination with the iCor® system in order to evaluate which kit in combination with the iCor® pump system adequately limits the mechanical overload of the heart during TCS to gather data for clinical application. This will be followed by 6 newly artificial lung systems specifically developed for use with the iCor® pump system.

For this, we use an established animal model of cardiogenic shock (5.1 lid2e, 5.1 lid2h) and the experiments are all initiated and supported by: 1) 5.1 lid2h that are familiar to use a large scale of TCS systems in their daily practice, 2) experienced 5.1 lid2h and 3) technical support provided on site by Xenios AG. For the model and readout of the hemodynamic parameters the required equipment is readily available. Usage of equipment and readout of the parameters will be done by the 5.1 lid2h clinicians and Xenios AG support with the Czech group as advisor. Anesthesia and maintenance of the pig and support of the model and measurements will be done by the experienced biotechnicians of the department of Cardiology.

Together with the SynCor trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02697006) [ref : Liebetrau C. Safety and performance of a synchronized cardiac assist device in patients with cardiogenic shock and/or undergoing high-risk PCI procedures - the SynCor trial. Presented at: EuroPCR 2019. May 22, 2019. Paris, France.] and the post-market register (Synchritude Register, 2015) these experimental studies set the stage for safe, insightful and more widespread clinical use, as well as novel clinical trials.

3.3 Relevance

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

The primary relevance of the project is to determine which of the 3 existing artificial lung systems and 6 newly developed artificial lung systems in combination with the iCor® system can best prevent overload of the heart while providing optimal cardiovascular support to counteract the shock state, as based on the comprehensive scale of hemodynamic parameters assessed per experiment. This heart-lung system will hopefully lead to a better survival of these critically ill patients that without the VA-ECMO system 100% will die but with current VA-ECMO have a survival rate of max 20-30% which leaves lots of room for improvement to hopefully 50%.

This is a combination of cutting edge clinical know-how in the application of advanced technology that will provide new scientific insight in how to use and adjust TCS systems in critically-ill individual patients. Importantly, the results will not be confined to critically-ill cardiology patients but hold for the general applicability of the system in wider range of critically-ill patients with e.g. after open-heart cardiac surgery, refractory shock in septic cardiomyopathy, severe right-heart failure in pulmonary embolism. Moreover, better treatment of these patients in the acute setting is also aimed at improved long-term results and reduction of chronic dependency of care hospital discharge. Obviously, this is not only a huge benefit for the patient and its family, but also will limit the socio-economic burden after applying the TCS system. For the patients with life-threatening heart failure the direct relevance which can be deduced from the experiments is:

- 1) How to improve and optimize the mechanical overload imposed on the failing heart of individual patients in need of temporary circulatory support.
- 2) How to individualize management of the TCS iCor® heart-lung system for optimal patient safety
- 3) Improve the short- and long-term survival of patients with acute and severe cardiogenic shock in need of TCS.

The primary read-out criteria in the pig experiments are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature
- Hemolysis

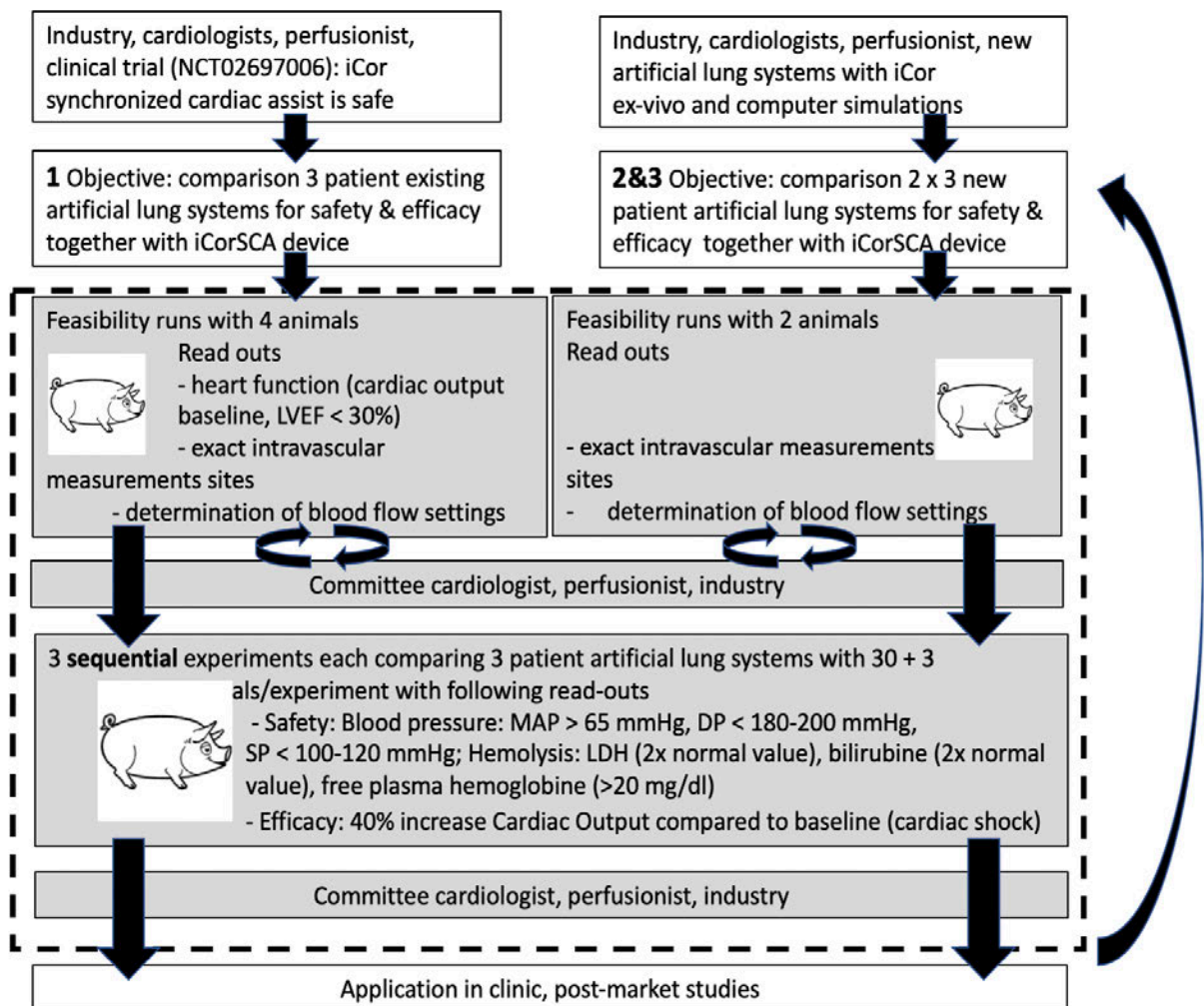
And for efficacy the primary criteria parameters are:

- Left heart performance

3.4 Research strategy

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

1. The iCor® pump system by Xenios AG is approved for clinical use but the clinically approved artificial lung systems need detailed analysis on safety and efficacy in combination with the iCor® pump system based on hemodynamic parameters in pigs.
2. A pilot study comprising a detailed multi-purpose analysis of the iCor® pump system in terminal experiments for an in-depth experimental model analysis of individuals in cardiogenic shock addressing pathophysiology-system interaction focusing on efficiency and safety as based on cardiovascular and hemodynamic parameters.
3. In-vivo non-recovery pig studies using 3 different artificial lung systems for a detailed analysis on safety and efficacy in 3 different pig groups using a cardiogenic shock model
4. The experimental results are expected to set the stage for a more widespread, safe and efficient clinical use of TCS and specifically the iCor® heart-lung system, which generates impetus for further clinical evaluation and controlled trials and to develop new artificial lung systems **that are designed for pulsatile high and low blood flow in these systems needed for use** with the iCor® pump system



Flowchart of strategy with gray area within the dashed line performed within this project.

The project will only use pigs that will be terminated when finishing experiment (non-survival). In this project, cardiologist, perfusionist and industry will determine during and after each feasibility run in 1 pig, the improvements needed for the next feasibility run on the next pig. When read-out criteria are met (exact intravascular measurements sites & blood flow settings), the project will continue in the next step with 30 non-survival animals (10 per group). The same group of cardiologist, perfusionist and industry will determine

which kit performs the best according to **the primary read out criteria as specified in 3.4.2.** This will set the stage to move to clinic and clinical post-market studies. This same strategy will be used to test new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system. These newly designed artificial lung systems will be first tested in ex-vivo and computer simulations before considered for use in animal studies **and will be compared within the experiment to the existing artificial lung system that performs best based on the primary read-out criteria.**

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

For all study components, the Xenios AG iCor® device system will be used.

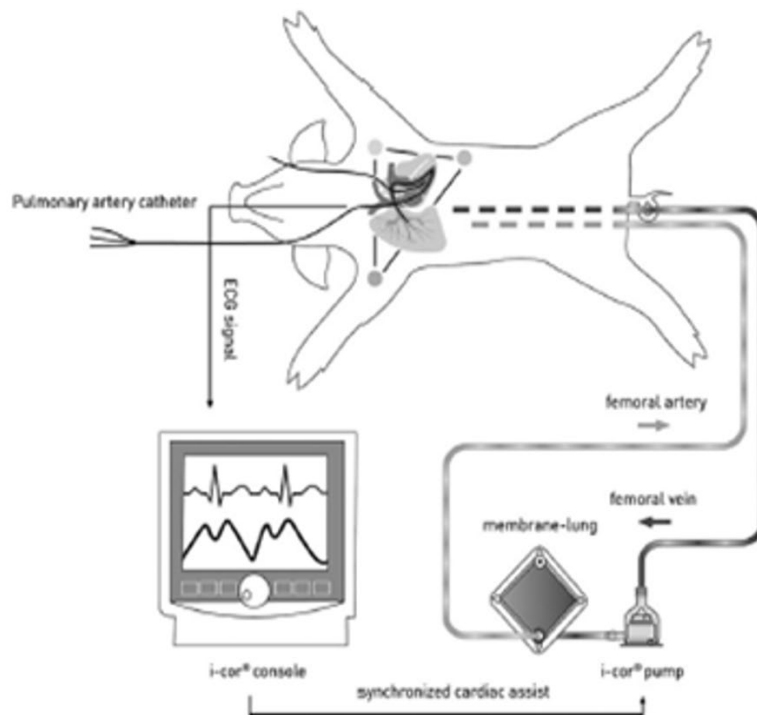
Study component 1 (before this project):

In the Synchor study (www.clinicaltrials.gov NCT02697006) 43 patients were enrolled and showed that the iCor® TCS system is safe to use. In this study, the hilite® LT 7000 was used as artificial lung system. This oxygenator has a higher transmembraneous resistance. Efficacy data regarding achievable blood flow and blood pressure characteristics in the central vasculature, and its impact on left ventricular function and cardiac afterload reduction, coronary and organ perfusion, and transmission of pulse energy are lacking, as device components may have a functional impact on performance and efficacy of ECG-synchronized pulsatility. For new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system ex vivo experiments and computer simulations are performed.

Study component 2:

In a pilot study, the cardiogenic shock model will be used including 2 extra animals for the first experiment to translate the model to the Netherlands.

The pilot study in experiment 1, 2 and 3 in 2 animals will determine optimal cannula settings regarding drainage pressure, the exact intravascular sites for hemodynamic measurements regarding the primary endpoints of safety and efficacy and the blood flow settings will be determined. A cartoon for the set-up of the ECC and the inherent multi-site cannulation is included below.



We expect to perform this once with 4 animals. Total 4 animals

Study component 3:

In this component, the same model and cannula setting will be used in 3 groups of terminal animals testing 3 patient artificial lung systems (iCor[®] puls kit, iCor[®] XLung kit, iCor[®] puls TC kit IPS) for hemodynamic performance for safety and efficacy in combination with the iCor[®] pump system with 10 animals per group to collect the following measurement parameters:

Safety end points:

- a) Blood pressures/cerebral bleeding with blood pressure as primary read out (Mean arterial pressure (MAP) < 65 mmHg; Systolic blood pressure (SP) 180-200 mmHg; Diastolic blood pressure (DP) >100-120 mmHg)
- b) Hemolysis: secondary read out with a composite diagnosis of LDH (2x normal value), bilirubine (2x normal value), free plasma hemoglobin (>20 mg/dl)

Efficacy end points:

- a) Left heart performance based on Cardiac Output 40% increase from baseline as primary efficacy endpoint

Duration is 5 years, in which we expect to perform 3 experiments: 1) with 37 animals (4 + (3 x (10 +1))) to translate the model and test the existing 3 artificial lung system in combination with the iCor[®] pump system and compare these to the best performing system. Experiment 2) and 3) each 35 animals (2 + (3 x (10 +1))) as cardiogenic shock model is then up en running and we need only 2 animals for optimal canula settings to test new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system. This will be 37 + 35 + 35 = 107 animals

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

The coherence of the project is very straightforward. Each experiment starts with the implementation of either: 1) The iCor[®] pump system plus existing artificial lung systems in individuals in order to tailor an efficient and safe degree of blood flow and blood pressure characteristics in the central vasculature, as well as its impact on left ventricular function and cardiac mechanical overload, and the individual coronary and organ perfusion, and transmission of pulse energy or 2) new artificial lung systems specifically designed to work with the iCor pump system ex vivo experiments and computer simulations are performed. (study component 1). Study component 2 is an in vivo pig study starting with a pilot for translating the cardiogenic shock model and optimal cannulation settings. When this setting is evaluated and optimized, these initial experiments are directly followed by a larger study (study component 3) in 3 groups of pigs that each have a different patient kit. The same strategy will be used (although with only 2 animals in pilot component 2) to compare new artificial lung systems (based on ex-vivo and computer simulation testing) after the initial comparison of the existing and clinically approved iCor puls kit, iCor XLung kit and iCor puls TC kit IPS.

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

Serial number	Type of animal procedure
1	Synchronized Cardiac support
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|------------------------------|
| 1 | Synchronized Cardiac support |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Veno-Arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) is using artificial lung systems and a blood pump that can support and even completely take over the human systemic circulation normally done by the heart. **VA-ECMO is now used in acute (or acute-on-chronic), severe heart failure refractory to conventional treatment to support the systemic circulation in critically-ill patients in which the heart fails and cannot support the systemic circulation anymore. With the new iCor heart-lung system tested here, we expect the current VA-ECMO survival rate of 20-30% to increase to hopefully around 50%.**

The main objective of this project is to test existing clinically approved and newly developed artificial lung systems (followed by new artificial lung system) to be used in combination with a new temporary circulatory support (TCS) pump: the iCor® pump system. This pump system is CE marked and FDA approved. The iCor® pump system represents a revolutionary innovation as compared to conventional VA-ECMO systems as it can operate in an ECG-/ heart-beat-synchronized mode. With this new technology the iCor® pump system can optimally adapt its pumping action to the native contraction of the individual patient's heart. This unique, ECG-synchronized adaptation of VA-ECMO support reduces the hemodynamic overload usually imposed on the failing left ventricle by conventional VA-ECMO, the latter representing the major drawback of current clinical VA-ECMO pumps that use the existing artificial lung systems. Although both, the iCor® pump system itself as also the different single artificial lung systems available are all approved for clinical use, robust data on the combination of iCor® pump system plus different artificial lung systems are currently lacking. An experienced team of physicians,

such as interventional cardiologists, perfusionists, biotechnicians and technical experts from the industry partner will be involved in this study to investigate, which existing artificial lung system in combination with the iCor® pump system can reduce the left ventricular overload best as based on a comprehensive assessment of hemodynamics and biocompatibility as outlined in detail below, followed by new artificial lung systems specifically designed for the iCor® pump system. Therefore, the focus is first a feasibility study in a limited number of animals (max 4) in which collection of safety and efficacy parameters are the primary criteria. This is followed by a comparison of different artificial lung systems in a larger group with the following primary safety and efficacy parameters as read out as well as other parameters that help to understand physiology, pathology and function during performance with the iCor heart lung system: For safety the parameters are:

- Blood flows and pressures in the central vasculature (primary read out)
- Hemolysis (primary read out)
- Cerebral bleeding

For efficacy the criteria parameters are:

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

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

1. Animals will be weighed before surgery using pigs of appr. 60 kg that match blood and heart volumes in humans.
2. Animals will not be fed on the day of surgery
3. Using the the iCor® system a cardiac shock model is induced (5.1 lid2e, 5.1 lid2h) under general anesthesia on pigs. Anesthesia is initiated with an intramuscular injection of a mix of ketamin, midazolam and atropine followed by induction with a intravenously injection of barbiturate and maintenance with a intravenous mix of a sedative (eg midazolam), muscle relaxant (eg pancuronium) and an analgesic (eg sulfentanil). This anesthesia performs very well in myocardial infarction models in the large 60 kg animals we use that lead to loss of heart function. While under anesthesia, pigs are breathing using a ventilator.
4. The cardiac shock model will be induced as follows: after initiation of VA-ECMO, the animals will be stabilized for 10 min. Artificial ventilation will subsequently be switched to the Continuous Mandatory Ventilation (CMV) mode to cause severe hypoxemia in the blood entering the left heart chambers and causing tissue hypoxia in all tissues perfused by LV cardiac output. Subsequent global myocardial hypoxia will occur, rapidly lowering cardiac contractility, LV ejection fraction (EF) and blood pressure.

After approximately 1 h of myocardial hypoxia, the reduction of LVEF will go to appr 1/3 from baseline This is primary hemodynamic readout for severe cardiogenic shock.

Thereafter, continuous perfusion of the heart with hypoxemic blood maintains advanced myocardial dysfunction and severely compromised hemodynamic function.

Based on 5.1 lid2e, 5.1 lid2h we do expect a more global, ischemic cardiomyopathy (commonly denominated as 'stunned myocardium'), but not a myocardial infarction-like, circumscribed and permanent damage, i.e. necrosis, to the heart, the latter being well known to create a substrate for significant pro-arrhythmia and hence life-threatening and ultimately refractory ventricular tachycardia/ fibrillation, as no mortality and no ventricular fibrillation and sustained ventricular tachycardia occurred as based on their experience and description of the model in the literature.

After initiation of the cardiac shock model, the different patient kits will be compared for the following safety and efficacy parameters (with normal and cardiac shock values in 5.1 lid2e, 5.1 lid2h compared to baseline. Blood gas will be measured continuously, other parameters 3 measurements during each stage: baseline, VA-ECMO No shock with a) pulsatile and b) non-pulsatile pumping, VA-ECMO with cardiogenic shock with a) pulsatile and b) non-pulsatile pumping.

Safety endpoints:

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

- a) Hematocrit [%]
- b) Hemoglobin [mmol/L]
- c) Free Hemoglobin [mg/dL]
- d) Lactate dehydrogenase
- e) Bilirubin

Efficacy endpoints:

- a) Left heart performance
 - Cardiac output (CO) [L/min] Primary endpoint efficacy
 - Cardiac Index (CI) [L/min/m²]
 - Stroke Volume (SV) [100 mL/beat]
 - Left ventricular ejection fraction (LVEF) [%]
 - Left ventricular Enddiastolic pressure (LVEDP) [mmHg]
 - Left ventricular Endsystotolic volume (LVESV) [ml]
 - Left ventricular Endsystolic pressure (LVESP) [mmHg]
 - Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) [mmHg]
- b) Cardiac afterload
 - Systemic Vascular Resistance (SVR) [dynes - sec/cm⁻⁵]
 - Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) [dynes - sec/cm⁻⁵/m²]
 - Left Ventricular Stroke Work (LVSW) [g/m/m²]
 - Left Ventricular Stroke Work Index (LVSWI) [g/m²/beat]
 - Mean arterial pressure (MAP) [mmHg]
- c) Organ perfusion:
 - Lactate [mmol/L]
 - Central venous Blood Gas analysis (pH, bicarbonate, SvO₂)
 - Central venous O₂ saturation (SvO₂)

- d) Blood flow, blood pump speed and blood pressure within the ECC
- e) Transmission of hemodynamic energy: This will be calculated using the pressure changes (pressure energy) and flow changes (kinetic energy) over time and is needed to compare pulsatile vs non-pulsatile performance (Wolfe et al Artificial Organs 2015, 39, E127-137)
4. Termination under anesthesia, the animal will be under anesthesia for approximately 9 hours

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

To keep the numbers of animals to a minimum, we will collect a large amount of information from each of the animals as can be seen in the parameters above.

We do a power analysis based on the experience of the clinicians that use temporary circulatory support devices for efficacy and variation aiming for reduction of left ventricle overload. This is important as underpowering will result that conclusions cannot be drawn and makes the experiments useless.

With a power van 0.9 and an alpha van 0.05 and an expected 40% efficacy with Cardiac Output as primary readout based upon unloading simulations between different artificial lung systems with and without pulsatile pump with a 40% increase of the 2.75 l/min (5.1 lid2e, 5.1 lid2h) to 3.85 l/min) between the artificial lung systems and a variation of 30% (based on variation in paper of pig model 5.1 lid2e, 5.1 lid2h) we need 10 pigs/group (/artificial lung system) . Since this is an acute experiment, we are confident that all animals will be used and no deaths due to complications during the experiment were reported from the 5.1 lid2e, 5.1 lid2h . However, to be on the safe side, we assume that 1 animal/group will die early in the experiment which will bring the number on 11 animals/group. If this, as we expect, will not occur these extra animals will not be used. With comparison of 3 different kits this will be 33 animals plus the 4 animals for the pilot in the first experiment and 2 pilot animals for the 2nd and 3rd experiment this will result in 37 animals for 1 experiment 1. For experiment 2 and 3 we need 2 pilot animals each and 33 animals per experiment, This makes 35 for experiment 2 and 35 for experiment 3. which is in total 107 pigs.

B. De dieren

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

Species: Porcine, healthy; origin: 3; estimated numbers: 107; adult pigs (male or female) with a minimal weight of 60kg.

These porcine models are essential as dynamic behavior of cardiac structures and valves, that are impossible to realize in a phantom or *ex-vivo* models. Pigs are very similar to humans regarding heart and arterial anatomy and physiology allowing endovascular experiments. Furthermore, also porcine coagulation (hemolysis, thrombus, cerebral bleeding), immune system (strong interference with coagulation) and, for this project very important, blood hemodynamics are very comparable to humans.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Replacement: Mechanistic knowledge and details related to efficacy and safety are known of the iCor pump system itself and for the artificial lung systems itself. The combination, however, of the iCor pump system with the different artificial lung systems are unknown. This can only be tested in a large animal cardiac shock model due to anatomy and size of the animals and hemodynamic and coagulation resemblance between pig and human.

Reduction: As mentioned, we will generate a large amount of data in one animal this will generate a clear view in performance of the artificial lung systems in combination with the iCor® pump system and its effect on reduction of left ventricle overload and trade-off this generates (eg hemolysis, thrombus, bleeding, blood pressure) This determines go-nogo's thereby reducing the number of animals.

Refinement: The anesthesia, catheterization and surgery will be done by experienced and qualified biotechnicians that do this on a daily basis and involves the cardiologist and perfusionist that are using these technology in the hospital. This guarantees a good anesthesia, catheterization and surgery. The group of researchers contains all the know-how needed for initiation, design and interpretation of the experiments. Furthermore, this is a non-recovery experiment

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

This is a non-recovery experiment

Herhaling en duplicering**E. Herhaling**

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

Not Applicable

Huisvesting en verzorging**F. Huisvesting en verzorging**

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Anesthesia: Anesthesia is initiated with an intramuscular injection of a mix of ketamin, midazolam and atropine followed by induction with a intravenously injection of barbiturate and maintenance with an intravenous mix of a sedative (eg midazolam), muscle relaxant (e.g. pancuronium) and an analgesic (e.g. sufentanil).

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Time before anesthesia will cause stress to the animals

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

Experiments will be executed on animals being completely under general anesthesia. Experiments are non-survival and executed within a single day whereby at the end of the day the animal will be euthanized.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Non Recovery

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

The induction of the shock model followed by extensive intravascular monitoring will severely affect the hemodynamics of the pig that is not compatible with a good recovery of the animal from the anesthesia.

This also makes the animals no longer suitable for other experiments, therefore the animals will not recover from anesthesia.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Naam van het project	Veiligheid en werkzaamheid van kunstlongen met pomp die zich aan de hartslag aanpast
NTS-identificatiecode	NTS-NL-923528 v.1
Nationale identificatiecode van de NTS <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
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

Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).	<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>
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 tussen voordelen op korte	<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> <p>Maatschappelijk belang (mogelijke gevolgen in de kliniek):</p>

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

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 voor de dieren na het experiment.</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 domestica</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>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>	<p>Hergebruikt</p>	<p>Teruggeplaatst</p>	<p>Geadopteerd</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. Deze uitgebreide informatie geeft duidelijk aan hoe de pompfunctie van het hart ondersteund wordt en wat voor nadelen dit oplevert voor bloeddruk, bloedstroom en stollen van het bloed waaruit duidelijke eindpunten worden geformuleerd 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	



Advies aan CCD

B

Datum 15 maart 2021

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114395

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
Aanvraagnummer: AVD202114395
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

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

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst omdat het een eenvoudige aanvraag betreft en vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	<p>Het Secretariaat heeft de volgende vragen gesteld aan de aanvrager:</p> <ul style="list-style-type: none">- In het projectvoorstel, onder punt 3.4.4. wordt u gevraagd de bijlages op te geven. De titel die u geeft voor bijlage 1 "Temporary circulatory support in pig" is niet dezelfde als de titel die u heeft aangegeven op het formulier bijlage beschrijving dierproeven "Synchronized Cardiac support". Kunt u deze twee met elkaar in overeenstemming brengen? Dit is belangrijk zodat we zeker weten dat we de juiste bijlage beoordelen.- In de bijlage dierproeven beschrijft u onder B, herkomst dieren =1. Bij de registratie van de NVWA staat 1 voor hergebruik, toch heeft u niet aangegeven bij onderdeel C dat het hier gaat om hergebruik van de dieren. Kunt u dit alsnog doen? Als hergebruik niet de herkomst van de dieren is, kunt u dan aangeven wat wel de herkomst is?- Het is uit uw aanvraag niet duidelijk of u beide geslachten gebruikt of zich wilt beperken tot 1 geslacht. Kunt u dit in de bijlage dierproeven aangeven, onder punt B? De CCD wil graag weten welk geslacht wordt gebruikt om een inschatting te maken van op voorraad gedode dieren, indien van toepassing. Indien u zich tot 1 geslacht wilt beperken, kunt u dan onderbouwen waarom dit noodzakelijk is?
---------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support				
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		4	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Synchronized Cardiac support

Varkens (Sus scrofa domesticus) Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
--	--

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten uit het DEC advies:</p> <p>C1 (definitie project en samenhang): (...) De DEC vindt dit onderzoek heel relevant gezien de hoge mortaliteit van deze acute patiënten op de I.C.. 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 werklust.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
-------------------	--

De aanvraag volgt voorbeeld 1 uit de handreiking definitie project.

C7 (kennis en kunde): 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.

Ethische afweging van de DEC:

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.

2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met terminaal 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.

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.

	<p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden 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.</p> <p>Het uitgebrachte advies is niet gebaseerd op consensus. Het 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.</p>
--	--

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p> <p>U geeft duidelijk de minderheidsstandpunten weer in uw advies.</p>	

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

<p>Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.</p>

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

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

Naam proef		
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support	Er worden geen humane eindpunten verwacht.	
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Ongerief: 100,0% Terminaal	

5 Samenvatting

5.2 lid1

De DEC heeft veel vragen gesteld met betrekking tot de strategie. Met name zijn er twijfels over het op te stellen model, wat een overname is van een in de literatuur beschreven model met enkele aanpassingen. Het advies is tot stand gekomen met een meerderheidsstandpunt, waarbij 3 van de 7 leden geen positief advies wilden uitbrengen. Twee hiervan twijfelen aan de bruikbaarheid van het model en de kennis van de IvD om na de pilot de gegevens voldoende te kunnen interpreteren. Het andere lid is niet overtuigd dat de onderzoeksgroep voldoende kennis heeft over cardiovasculair onderzoek met varkens en is niet overtuigd dat de IvD hier voldoende op kan toezien.

De DEC stelt de volgende voorwaarde voor:

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.

5.2 lid1

De IvD beoordeelt of de bruikbaarheid van het model voldoende gevalideerd is om verder te gaan met de andere experimenten uit de aanvraag. 5.2 lid1

Het Secretariaat heeft nog vragen gesteld over herkomst en geslacht van de dieren en over de NTS.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

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.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



Advies aan CCD

B

Datum 17 maart 2021
 Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114395

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
 Aanvraagnummer: AVD202114395
 Betreft: Nieuwe aanvraag
 Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

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

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst omdat het een eenvoudige aanvraag betreft en vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

<p>Proces</p>	<p>Het Secretariaat heeft de volgende vragen gesteld aan de aanvrager:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In het projectvoorstel, onder punt 3.4.4. wordt u gevraagd de bijlages op te geven. De titel die u geeft voor bijlage 1 "Temporary circulatory support in pig" is niet dezelfde als de titel die u heeft aangegeven op het formulier bijlage beschrijving dierproeven "Synchronized Cardiac support". Kunt u deze twee met elkaar in overeenstemming brengen? Dit is belangrijk zodat we zeker weten dat we de juiste bijlage beoordelen. - In de bijlage dierproeven beschrijft u onder B, herkomst dieren =1. Bij de registratie van de NVWA staat 1 voor hergebruik, toch heeft u niet aangegeven bij onderdeel C dat het hier gaat om hergebruik van de dieren. Kunt u dit alsnog doen? Als hergebruik niet de herkomst van de dieren is, kunt u dan aangeven wat wel de herkomst is? - Het is uit uw aanvraag niet duidelijk of u beide geslachten gebruikt of zich wilt beperken tot 1 geslacht. Kunt u dit in de bijlage dierproeven aangeven, onder punt B? De CCD wil graag weten welk geslacht wordt gebruikt om een inschatting te maken van op voorraad gedode dieren, indien van toepassing. Indien u zich tot 1 geslacht wilt beperken, kunt u dan onderbouwen waarom dit noodzakelijk is?
----------------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support				
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		4	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Synchronized Cardiac support

Varkens (Sus scrofa domesticus) Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
--	--

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten uit het DEC advies:</p> <p>C1 (definitie project en samenhang): (...) De DEC vindt dit onderzoek heel relevant gezien de hoge mortaliteit van deze acute patiënten op de I.C.. 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 werklust.</p> <p>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 vervollexperimenten wel expliciet naar vragen.</p> <p>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 vervollexperimenten te laten uitvoeren.</p>
-------------------	--

De aanvraag volgt voorbeeld 1 uit de handreiking definitie project.

C7 (kennis en kunde): 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.

Ethische afweging van de DEC:

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.

2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met terminaal 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.

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.

	<p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden 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.</p> <p>Het uitgebrachte advies is niet gebaseerd op consensus. Het 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.</p>
--	--

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
	<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p> <p>U geeft duidelijk de minderheidsstandpunten weer in uw advies. Wat betreft de gestelde voorwaarde hebben wij deze iets anders ingericht. Deze is nu opgesteld als pilot met 4 dieren, waarna deze wordt beoordeeld door de CCD, we zullen dan weer uw advies vragen.</p>

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

	Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.
--	--

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

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

Naam proef		
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support	Er worden geen humane eindpunten verwacht.	
Varkens (<i>Sus scrofa domestica</i>)	Ongerief: 100,0% Terminaal	

5 Samenvatting

5.2 lid1

De DEC heeft veel vragen gesteld met betrekking tot de strategie. Met name zijn er twijfels over het op te stellen model, wat een overname is van een in de literatuur beschreven model met enkele aanpassingen. Het advies is tot stand gekomen met een meerderheidsstandpunt, waarbij 3 van de 7 leden geen positief advies wilden uitbrengen. Twee hiervan twijfelen aan de bruikbaarheid van het model en de kennis van de IvD om na de pilot de gegevens voldoende te kunnen interpreteren. Het andere lid is niet overtuigd dat de onderzoeksgroep voldoende kennis heeft over cardiovasculair onderzoek met varkens en is niet overtuigd dat de IvD hier voldoende op kan toezien.

De DEC stelt de volgende voorwaarde voor:

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.

5.2 lid1

De IvD beoordeelt of de bruikbaarheid van het model voldoende gevalideerd is om verder te gaan met de andere experimenten uit de aanvraag. 5.2 lid1

Het Secretariaat heeft nog vragen gesteld over herkomst en geslacht van de dieren en over de NTS.

6 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.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93144 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93144
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0800-7890789

info@zbo-cdd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVC 5.1 lid2h 202114395

Bijlagen

3

Datum 19 maart 2021

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte 5.1 lid2e ,

Op 11 januari 2021 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 AVC 5.1 lid2h 202114395. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag gedeeltelijk goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project in pilotvorm uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 19 maart 2021 tot en met 1 maart 2026. Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarden verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Pilotstudievoorwaarde

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in het projectvoorstel sectie 3.4.1, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin aan te tonen dat u met het model inderdaad een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder teveel schade aan te brengen. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten deze pilot.

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij 5.1 lid2h

Intern gebruik

Datum
19 maart 2021

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD-5.1 lid2h-02114395

(hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 2 maart 2021. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 5 maart 2021 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op het met elkaar in overeenstemming brengen van de titel van de bijlage in het bijlage formulier en het projectvoorstel. Daarnaast zijn onduidelijkheden over de herkomst en het geslacht van de dieren opgehelderd en is de tekst in de niet-technische samenvatting verduidelijkt. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

Wij kunnen ons grotendeels vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende [motivering](#).

Toelichting voorwaarde Pilotstudie

U stelt voor een model te gebruiken voor hartschade dat niet eerder in uw onderzoeksgroep gebruikt is. Dit model is u bekend uit de literatuur, echter maakt u voor uw project een aantal aanpassingen aan het in de literatuur beschreven model. Dat betekent dat dit aangevraagde model niet eerder gebruikt is en het onzeker is of de juiste resultaten hiermee behaald kunnen worden. Omdat de CCD en de DEC niet overtuigd zijn van de haalbaarheid van de studie met dit model dient u eerst het model te valideren in een pilot alvorens u toestemming krijgt het gehele project uit te voeren. De resultaten van de pilot worden gerapporteerd aan de CCD, welke hierover advies zal vragen bij de DEC. Indien uit de rapportage blijkt dat het model goed uitgevoerd kan worden en de juiste uitleesparameters oplevert, kan de CCD na advies van de DEC alsnog de overige 103 varkens toekennen. Dit betekent dat de CCD na de beoordeling van uw rapportage ook kan beslissen dat u de geplande experimenten niet alsnog mag uitvoeren.

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.

Intern gebruik

Met opmerkingen ^{6.1 lid 2} 5.2 lid 1

5.2 lid 1

Datum
19 maart 2021

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVC **51 1421** 202114395

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0800 7890 789.

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

5.1 lid2h

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning [slechts in pilotvorm](#) voor het tijdvak 18 maart 2021 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 AVD5.1 lid2h 202114395, 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 5.1 lid2e verantwoordelijk. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 11 januari 2021
- 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 2 maart 2021
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 9 maart 2021.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support			
	Varkens (Sus scrofa domesticus)	4	100% Terminaal

Voorwaarden

Pilotstudie

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in het projectvoorstel sectie 3.4.1, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin te rapporteren dat u met het model een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder teveel schade aan te brengen. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten deze pilot.

Geldende voorschriften

Datum
19 maart 2021

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVC [5.1 lid 2h](#) 202114395

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 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.

Datum
19 maart 2021

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVC-5.1.102H 202114395

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn.

In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Datum

19 maart 2021

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVC [5.1 lid 2h](#) 202114395

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

Uit artikel 13c 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 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.



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93144 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

Centrale Commissie
Dierproeven

Postbus 93144
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0800-7890789

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVR 5.1 lid2h 202114395

Bijlagen

3

Datum 19 maart 2021

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte 5.1 lid2e,

Op 11 januari 2021 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 AVR 5.1 lid2h 202114395. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag gedeeltelijk goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om de pilot zoals beschreven in uw project in pilot te uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 19 maart 2021 tot en met 1 maart 2026. Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarden verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Pilotstudie Voorwaarde

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in sectie 3.4.1 van het projectvoorstel sectie 3.4.1, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid beschikbaar is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin aan te tonen dat u met het model inderdaad een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder teveel schade aan te brengen. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten van deze pilot.

Aan de hand van deze rapportage zal de CCD een besluit nemen over continuering van het project.

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

Intern gebruik

Met opmerkingen [5.1 lid2e 1]: Zoals het er stond mogen ze het hele project doen, maar moeten ze het een pilot noemen.

Met opmerkingen [5.1 lid2e 2]: Ze hadden het toch ook over een kortere periode voor de pilot 1-2 jaar of zo? En daarna pas hele periode vergunnen?

Met opmerkingen [5.1 lid2e 3]: Is teveel schade nog wat concreter te maken? Zonder teveel schade aan te brengen zodat metingen nog mogelijk zijn of zoiets??

Datum
19 maart 2021
Onze referentie
Aanvraagnummer
AVT **5.1 lid2h**:02114395

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij **5.1 lid2h** (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 2 maart 2021. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 5 maart 2021 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op het met elkaar in overeenstemming brengen van de titel van de bijlage in het bijlage formulier en het projectvoorstel. Daarnaast zijn onduidelijkheden over de herkomst en het geslacht van de dieren opgehelderd en is de tekst in de niet-technische samenvatting verduidelijkt. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

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

Toelichting voorwaarde Pilotstudie

U stelt voor een model te gebruiken voor hartschade dat niet eerder in uw onderzoeksgroep gebruikt is. Dit model is u bekend uit de literatuur, echter maakt u voor uw project een aantal aanpassingen aan het in de literatuur beschreven model. Dat betekent dat dit aangevraagde model niet eerder gebruikt is en het onzeker is of de juiste resultaten hiermee behaald kunnen worden. Omdat de CCD en de DEC niet overtuigd zijn van de haalbaarheid van de studie met dit model dient u eerst het model te valideren in een pilot alvorens u toestemming krijgt het gehele project uit te voeren. De resultaten van de pilot worden gerapporteerd aan de CCD, welke hierover **opnieuw** advies zal vragen bij de DEC. Indien uit de rapportage blijkt dat het model goed uitgevoerd kan worden en de juiste uitleesparameters oplevert, kan de CCD na advies van de DEC alsnog de overige 103 varkens toekennen. Dit betekent dat de CCD na de beoordeling van uw rapportage ook kan beslissen dat u de geplande experimenten niet alsnog mag uitvoeren.

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.

Intern gebruik

Met opmerkingen **5.1 lid2h**: **5.2 lid1**

5.2 lid1

Met opmerkingen **5.1 lid2e**: **5.2 lid1**
5.2 lid1: **5.2 lid1**

5.2 lid1

Met opmerkingen **5.1 lid2e**: **5.2 lid1**

5.2 lid1

Datum
19 maart 2021

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVC **S2 KH1** | 202114395

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

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0800 7890 789.

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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



Centrale Commissie Dierproeven

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: 5.1 lid2h

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning uitsluitend in pilotvorm voor het tijdvak 18 maart 2021 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 AVT 5.1 lid2h 202114395, na advies van

5.1 lid2h De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Hoogleraar 5.1 lid2h, 5.1 lid2e Voor de uitvoering van het project en voor de overeenstemming ervan met de verleende projectvergunning is 5.1 lid2e verantwoordelijk. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 11 januari 2021
- 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 2 maart 2021
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 9 maart 2021.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support			
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	4	100% Terminaal

Voorwaarden

Pilotstudie

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in het projectvoorstel sectie 3.4.1, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin te rapporteren dat u met het model een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder teveel schade aan te brengen. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten deze pilot.

Geldende voorschriften

Intern gebruik

Met opmerkingen 5.1 lid2e, 5.1 lid2h

5.2 lid1

Met opmerkingen 5.1 lid2e 8]: Zie opmerkingen hierboven

Datum

19 maart 2021

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVC [5.1 lid 2h](#) 202114395

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 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.

Datum
19 maart 2021

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVC-5.1.102H 202114395

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn.

In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Datum

19 maart 2021

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVC [5.1 lid 2h](#) 202114395

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

Uit artikel 13c 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 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.



> 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

T 0800-7890789

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD5.1 lid2h 202114395

Bijlagen

3

Datum 19 maart 2021

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte prof. 5.1 lid2e

Op 11 januari 2021 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. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag gedeeltelijk goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om de pilot zoals beschreven in uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 19 maart 2021 tot en met 18 maart 2023. Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Voorwaarde

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in sectie 3.4.1 van het projectvoorstel, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid beschikbaar is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin aan te tonen dat u met het model inderdaad een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder zoveel schade aan te brengen dat metingen niet meer mogelijk zijn. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten van deze pilot.

Aan de hand van deze rapportage zal de CCD een besluit nemen over continuering van het project.

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 2 maart 2021. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 5 maart 2021 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op het met elkaar in overeenstemming brengen van de titel van de bijlage in het bijlage formulier en het projectvoorstel. Daarnaast zijn onduidelijkheden over de herkomst en het geslacht van de dieren opgehelderd en is de tekst in de niet-technische samenvatting verduidelijkt. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

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

Toelichting voorwaarde Pilotstudie

U stelt voor een model te gebruiken voor hartschade dat niet eerder in uw onderzoeksgroep gebruikt is. Dit model is u bekend uit de literatuur, echter maakt u voor uw project een aantal aanpassingen aan het in de literatuur beschreven model. Dat betekent dat dit aangevraagde model niet eerder gebruikt is en het onzeker is of de juiste resultaten hiermee behaald kunnen worden. Omdat de CCD en de DEC niet overtuigd zijn van de haalbaarheid van de studie met dit model dient u eerst het model te valideren in een pilot alvorens u toestemming krijgt het gehele project uit te voeren. De resultaten van de pilot worden gerapporteerd aan de CCD, welke hierover opnieuw advies zal vragen bij de DEC. Indien uit de rapportage blijkt dat het model goed uitgevoerd kan worden en de juiste uitleesparameters oplevert, kan de CCD na advies van de DEC alsnog de overige 103 varkens toekennen. Dit betekent dat de CCD na de beoordeling van uw rapportage ook kan beslissen dat u de geplande experimenten niet alsnog mag uitvoeren.

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.

Datum

19 maart 2021

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD **5.1 lid2h** 202114395

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

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0800 7890 789.

De 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 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

5.1 lid2h

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 19 maart 2021 tot en met 18 maart 2023, voor het project "Safety and efficacy profile of artificial lung systems in Synchronized Cardiac Support using the iCor pump system" met aanvraagnummer AVD5.1 lid2h 202114395, 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 5.1 lid2e verantwoordelijk. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 11 januari 2021
- 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 2 maart 2021
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 9 maart 2021.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support			
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	4	100% Terminaal

Voorwaarden

Voorwaarde

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in sectie 3.4.1 van het projectvoorstel, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid beschikbaar is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin aan te tonen dat u met het model inderdaad een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder zoveel schade aan te brengen dat metingen niet meer mogelijk zijn. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten van deze pilot.

Aan de hand van deze rapportage zal de CCD een besluit nemen over continuering van het project.

Datum

19 maart 2021

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD [5.1 lid2](#) 202114395**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 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.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Datum

19 maart 2021

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD [5.1 lid 2](#) 202114395

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

Uit artikel 13c 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 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.



Advies aan CCD

B

Datum 22 maart 2021

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114395

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
Aanvraagnummer: AVD202114395
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek

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

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst omdat het een eenvoudige aanvraag betreft en vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	<p>Het Secretariaat heeft de volgende vragen gesteld aan de aanvrager:</p> <ul style="list-style-type: none">- In het projectvoorstel, onder punt 3.4.4. wordt u gevraagd de bijlages op te geven. De titel die u geeft voor bijlage 1 "Temporary circulatory support in pig" is niet dezelfde als de titel die u heeft aangegeven op het formulier bijlage beschrijving dierproeven "Synchronized Cardiac support". Kunt u deze twee met elkaar in overeenstemming brengen? Dit is belangrijk zodat we zeker weten dat we de juiste bijlage beoordelen.- In de bijlage dierproeven beschrijft u onder B, herkomst dieren =1. Bij de registratie van de NVWA staat 1 voor hergebruik, toch heeft u niet aangegeven bij onderdeel C dat het hier gaat om hergebruik van de dieren. Kunt u dit alsnog doen? Als hergebruik niet de herkomst van de dieren is, kunt u dan aangeven wat wel de herkomst is?- Het is uit uw aanvraag niet duidelijk of u beide geslachten gebruikt of zich wilt beperken tot 1 geslacht. Kunt u dit in de bijlage dierproeven aangeven, onder punt B? De CCD wil graag weten welk geslacht wordt gebruikt om een inschatting te maken van op voorraad gedode dieren, indien van toepassing. Indien u zich tot 1 geslacht wilt beperken, kunt u dan onderbouwen waarom dit noodzakelijk is?
---------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support				
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		4	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Synchronized Cardiac support

Varkens (Sus scrofa domesticus) Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
--	--

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten uit het DEC advies:</p> <p>C1 (definitie project en samenhang): (...) De DEC vindt dit onderzoek heel relevant gezien de hoge mortaliteit van deze acute patiënten op de I.C.. 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 werklust.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
-------------------	--

De aanvraag volgt voorbeeld 1 uit de handreiking definitie project.

C7 (kennis en kunde): 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.

Ethische afweging van de DEC:

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.

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.

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.

	<p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden 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.</p> <p>Het uitgebrachte advies is niet gebaseerd op consensus. Het 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.</p>
--	--

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
	<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p> <p>U geeft duidelijk de minderheidsstandpunten weer in uw advies. Wat betreft de gestelde voorwaarde hebben wij deze iets anders ingericht. Deze is nu opgesteld als pilot met 4 dieren, waarna deze wordt beoordeeld door de CCD, we zullen dan weer uw advies vragen.</p>

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

	Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.
--	--

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

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

Naam proef		
3.4.4.1. Synchronized Cardiac support	Er worden geen humane eindpunten verwacht.	
Varkens (<i>Sus scrofa domestica</i>)	Ongerief: 100,0% Terminaal	

5 Samenvatting

5.2 lid1

De DEC heeft veel vragen gesteld met betrekking tot de strategie. Met name zijn er twijfels over het op te stellen model, wat een overname is van een in de literatuur beschreven model met enkele aanpassingen. Het advies is tot stand gekomen met een meerderheidsstandpunt, waarbij 3 van de 7 leden geen positief advies wilden uitbrengen. Twee hiervan twijfelen aan de bruikbaarheid van het model en de kennis van de IvD om na de pilot de gegevens voldoende te kunnen interpreteren. Het andere lid is niet overtuigd dat de onderzoeksgroep voldoende kennis heeft over cardiovasculair onderzoek met varkens en is niet overtuigd dat de IvD hier voldoende op kan toezien.

De DEC stelt de volgende voorwaarde voor:

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.

5.2 lid1

De IvD beoordeelt of de bruikbaarheid van het model voldoende gevalideerd is om verder te gaan met de andere experimenten uit de aanvraag. Het Secretariaat gaat er hierbij vanuit dat de IvD over voldoende kennis beschikt om hierover een oordeel te vellen.

Het Secretariaat heeft nog vragen gesteld over herkomst en geslacht van de dieren en over de NTS.

6 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.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



> 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

0900 28 000 28 (10 ct/min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD 5.1 lid2h 202114395

Bijlagen

3

Datum 22 maart 2021

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 5.1 lid2h ,

Op 11 januari 2021 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 AVD 5.1 lid2h 202114395. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 19 maart 2021 tot en met 18 maart 2023.

Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Voorwaarden

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in het projectvoorstel sectie 3.4.1, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin te rapporteren dat u met het model een hartfunctie

overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder teveel schade aan te brengen. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten deze pilot.

Datum:
22 maart 2021
Aanvraagnummer:
AVD 5.1 lid2h 202114395

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de 5.1 lid2h (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 2 maart 2021. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 5 maart 2021 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op het met elkaar in overeenstemming brengen van de titel van de bijlage in het bijlage formulier en het projectvoorstel. Daarnaast zijn onduidelijkheden over de herkomst en het geslacht van de dieren opgehelderd en is de tekst in de niet-technische samenvatting verduidelijkt. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

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

De vergunde termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat er een opschortende voorwaarde is gesteld

Datum:
22 maart 2021
Aanvraagnummer:
AVD 5.1 lid 2n 202114395

Voorwaarden

U stelt voor een model te gebruiken voor hartschade dat niet eerder in uw onderzoeksgroep gebruikt is. Dit model is u bekend uit de literatuur, echter maakt u voor uw project een aantal aanpassingen aan het in de literatuur beschreven model. Dat betekent dat dit aangevraagde model niet eerder gebruikt is en het onzeker is of de juiste resultaten hiermee behaald kunnen worden. Omdat de CCD en de DEC niet overtuigd zijn van de haalbaarheid van de studie met dit model dient u eerst het model te valideren in een pilot alvorens u toestemming krijgt het hele project uit te voeren. De resultaten van de pilot worden gerapporteerd aan de CCD, welke hierover advies zal vragen bij de DEC. Indien uit de rapportage blijkt dat het model goed uitgevoerd kan worden en de juiste uitleesparameters oplevert, kan de CCD na advies van de DEC alsnog de overige 103 varkens toekennen. Dit betekent dat de CCD na de beoordeling van uw rapportage ook kan beslissen dat u de geplande experimenten niet alsnog mag uitvoeren.

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: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum:

22 maart 2021

Aanvraagnummer:

AVD 5.1 lid2h 202114395

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 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

5.1 lid2h

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 19 maart 2021 tot en met 18 maart 2023, 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, na advies van ^{5.1 lid2h}

^{5.1 lid2e} 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 ^{5.1 lid2e} verantwoordelijk. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 11 januari 2021
- 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 2 maart 2021
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 9 maart 2021.

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

Voorwaarden

Voorwaarden

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in het projectvoorstel sectie 3.4.1, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin te rapporteren dat u met het model een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder teveel schade aan te brengen. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten deze pilot.

Aanvraagnummer: AVD^{5.1 lid2h} 202114395

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 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

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 lid2f 202114395

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 blijven schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b 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: dinsdag 30 maart 2021 15:05
Aan: 5.1 lid2h
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114395

Geachte 5.1 lid2h ,

Op 11-01-2021 hebben wij 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.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op het met elkaar in overeenstemming brengen van de titel van de bijlage in het bijlage formulier en het projectvoorstel. Daarnaast zijn onduidelijkheden over de herkomst en het geslacht van de dieren opgehelderd en is de tekst in de niet-technische samenvatting verduidelijkt.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 19-3-2021.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:

U mag 4 varkens gebruiken om de haalbaarheidsexperimenten, doelstelling 1, zoals beschreven in het projectvoorstel sectie 3.4.1, uit te voeren. Zoals beschreven in het projectvoorstel analyseert u na elke testrun, dus na elk varken, de resultaten. Deze worden teruggekoppeld aan de instantie voor dierenwelzijn (hierna: IvD). Na deze set experimenten met 4 varkens wordt een rapportage opgesteld, welke is afgestemd met de IvD. Deze rapportage dient ingediend te worden bij de CCD. Uit deze rapportage moet duidelijk worden of het cardiogenic shock model voldoende geschikt is en er voldoende technische bekwaamheid is om de doelstellingen van de projectaanvraag te behalen. U dient hierin te rapporteren dat u met het model een hartfunctie overhoudt van 1/3 ten opzichte van de baseline parameters, zonder teveel schade aan te brengen. Daarnaast dient u te beschrijven of dit model geschikt is voor gebruik met het iCorSCA device aan de hand van de uitkomsten deze pilot.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

U geeft duidelijk de minderheidsstandpunten weer in uw advies. Wat betreft de gestelde voorwaarde hebben wij deze iets anders ingericht. Deze is nu opgesteld als pilot met 4 dieren, waarna deze wordt beoordeeld door de CCD, we zullen dan weer uw advies vragen.

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: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl