

NTS Beoordeling achteraf AVD103002015241 – RUDEC 2015-0072

1. Algemene gegevens

1.1 Titel project

Voorkomen van wondinfecties rond prothesen.

2. Gebruik dieren

2.1 Gebruikte diersoorten

Er werden in Appendix 1: 46 ratten; in Appendix 2: 18 ratten; en in Appendix 3: 37 konijnen gebruikt. In totaal ging het over de gehele looptijd van het project dus om 64 ratten en 37 konijnen. Het maximaal toegestane aantal was 600 ratten en 90 konijnen.

2.2 Hoeveelheid dieren

Er werden aanzienlijk minder dieren gebruikt om de volgende reden: In de originele aanvraag was de verwachting dat er diverse aanpassingen nodig zouden zijn in de gevolgde methode, aangezien een aantal stappen een risico op mislukken hadden. De experimenten gingen echter allen goed, waardoor de testen allemaal slechts één keer uitgevoerd hoefden te worden.

2.3 Werkelijke ongerief

In Appendix 1 was er voor alle 46 ratten sprake van matig ongerief (score 3); in Appendix 2 was er voor alle 18 ratten sprake van matig ongerief (score 3); en in Appendix 3 was er voor alle 37 konijnen sprake van matig ongerief (score 3). Alle ratten ervoeren dus matig ongerief, niet hoger dan score 3, wat in overeenstemming was met de verwachting in de originele aanvraag. De konijnen lieten echter ook matig ongerief zien, score 3, wat lager was dan de verwachting. In de aanvraag was oorspronkelijk ingeschat dat maximaal 40% van de dieren ernstig ongerief zou kunnen ervaren, maar dit was dus nergens het geval. De reden hier achter is waarschijnlijk de toegepaste aanpassing: aan de hand van de uitkomsten van onze systematische literatuurstudie is namelijk tijdens de looptijd van het experiment de bacteriële besmetting iets aangepast. We hadden verwacht dat een aantal konijnen een implantaat zouden kunnen verliezen door een botinfectie, wat een indicatie zou zijn voor het optreden van ernstig ongerief. Maar de klinische observatie van de dieren lieten nergens symptomen zien die daar op zouden wijzen. Dit werd later ook nog eens bevestigd in de histologische eindevaluatie.

3. Opbrengsten

3.1 Belangrijkste opbrengsten

Het overkoepelende doel van het project was om antibacteriële matjes en hulsjes te ontwikkelen die gebruikt kunnen worden voor het bestrijden van wondinfecties, en die klinisch toepasbaar zijn bij percutane medische hulpmiddelen zoals katheters en onderbeenprothesen. Het vooraf gestelde doel werd in zijn geheel behaald. De ontwikkelde materialen zorgden voor een significante antibacteriële werking, en ondersteunden tegelijkertijd de natuurlijke wondheling. De chitosan membranen zijn potentieel bruikbaar als antibacteriële producten in de vorm van wondbedekkers of hulsje rond een percutaan hulpmiddel, en kunnen nu verder onderzocht worden in klinische testen bij de mens.

4. Nieuwe inzichten

4.1 Inzichten die leiden tot vervanging, vermindering en verfijning

Vervanging: Er zijn op dit moment in de wetenschap nog geen in vitro modellen beschikbaar die het proces van infectie, ontsteking, en wondgenezing voldoende goed kunnen nabootsen en daarmee het gebruik van dieren geheel kunnen vervangen. Echter, recent heeft de zgn. orgaan-op-een-chip techniek een grote vlucht genomen, wat een veelbelovende

ontwikkeling kan zijn voor de toekomst. Huid-op-een-chip kan tegenwoordig al gebruikt worden als vervanging van een huidtoxiciteitstest. Als deze chiptechniek verder wordt vervolgd in de toekomst kan in potentie een deel van de wondhelingsexperimenten vervangen worden.

Vermindering: In onze wondhelingstesten werd in het huidige experiment een statisticus betrokken die het ontwerp van het onderzoek verder verfijnd heeft door het toepassen van een tweetal zgn. Latin squares. Hierdoor was het gebruik van een lager aantal replicaties per testgroep voldoende zonder statistische rekenkracht te verliezen. Daarnaast werd geadviseerd om in het konijnen experiment louter te focuseren op de hulsjes, ipv zowel hulsjes als matjes, waardoor het totale aantal groepen verminderde van 5 tot 3. De uitkomsten van de literatuurstudie en de hulp van de statisticus leidden tot het gebruik van 37 konijnen t.o.v. de origineel verwachte 90.

Verfijning:

Het gebruikte konijnenmodel werd aanzienlijk verfijnd ten opzichte van de locatie, afmetingen van de gebruikte hulpmiddelen, en methode van infectie. Deze informatie is gepubliceerd en kan van nut zijn voor andere onderzoekers die vergelijkbare evaluaties efficiënter willen uitvoeren. Er zijn verder geen biotechnische verfijningen geweest die hebben geleid tot het verminderen van ongerief van de hiervoor gebruikte konijnen. De gevolgde procedures voor het volgen van het dierenwelzijn, en de gestelde humane eindpunten waren beiden geschikt en gaven naar onze overtuiging een maximaal haalbare verfijning.

DEC-advies: Beoordeling achteraf

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD103002015241 / 2015-0072
2. Titel van het project: Prevention of infection around skin penetrating limb prostheses
3. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: RUDEC
 - telefoonnummer contactpersoon: 024-361 90 75, bereikbaar op maandag, dinsdag, en donderdag van 9:00 tot 15:00 uur
 - e-mailadres contactpersoon: dierexperimentencommissie@radboudumc.nl
4. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 02-07-2019
 - dossier compleet
 - in vergadering besproken: 02-07-2019
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van
 - aanpassing dossier
 - advies aan CCD: 15-07-2019
5. Geef aan of de door de aanvrager verstrekte informatie voor de beoordeling achteraf is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De inhoud van de beoordeling achteraf is afgestemd met de IvD.
6. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.
7. Correspondentie met de aanvrager: n.v.t.
8. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is alle voor de beoordeling van dit project benodigde informatie aanwezig en voldoende navolgbaar? Licht uw beoordeling toe.
De benodigde informatie wordt niet altijd bij de geëigende vragen gegeven, en de overige opbrengsten van het project (publicaties, presentaties, subsidies, patenten) zijn te summier weergegeven.
Uit de gegeven informatie blijkt dat er geen ernstig ongerief is opgetreden voor de konijnen. De onderzoekers hebben een lagere bacteriële load gebruikt, waardoor er geen osteomyelitis is ontstaan (ook niet in de onbehandelde controlegroep) en er dus ook geen ernstig ongerief is opgetreden. De commissie vraagt zich af of het zinvol is om toch een beoordeling achteraf te houden en daarover te adviseren, nu er feitelijk geen ernstig ongerief is opgetreden.
2. Zijn de doelstellingen van het project behaald? Indien dit niet (volledig) het geval is, beoordeel dan of het niet behalen van de doelstellingen voldoende is verklaard. Licht uw beoordeling toe.

De onderzoekers waren oorspronkelijk van plan om zowel patches als sleeves te onderzoeken met als doel een effectieve strategie te ontwikkelen waarmee infecties van percutane implantaten voorkomen kunnen worden. Er zijn alleen sleeves onderzocht, maar dit heeft wel geleid tot een product dat in de kliniek getest kan worden om infectie van prothesen die in het bot verankerd zijn te voorkomen. De commissie kan zich daarom vinden in het oordeel van de onderzoeker dat het doel van de studie is behaald.

3. Indien het werkelijke aantal gebruikte dieren of de mate van ongerief afwijkt van de aanvraag (eventueel na wijzigingen), beoordeel of de benoemde verschillen voldoende zijn verklaard, verdedigbaar zijn en of onnodig diergebruik vermeden is. Licht uw beoordeling toe.
In het project zijn veel minder dieren gebruikt dan oorspronkelijk aangevraagd. In de projectaanvraag is berekend hoeveel ratten en konijnen nodig zouden zijn om één materiaal uit te kunnen testen, maar in de praktijk zijn er veel minder dieren gebruikt. De uitleg over het gebruik van dit aantal dieren is niet toereikend, waardoor de commissie niet goed kan beoordelen of onnodig diergebruik vermeden is. Gezien het lage aantal dieren zijn er waarschijnlijk niet onnodig dieren gebruikt. De resultaten van de konijnenstudie zijn gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift, hetgeen impliceert dat het juiste aantal dieren is gebruikt om wetenschappelijk betrouwbare conclusies te kunnen trekken.
4. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor de toekomstige beoordeling van vergelijkbare projecten door de DEC?
In dit project zijn uiteindelijk heel veel minder dieren gebruikt, maar de commissie vraagt zich af of dit representatief is voor meer projectaanvragen.
5. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor het ontwerp van vergelijkbare projecten door de aanvrager?
De experimenten zijn verfijnd door het gebruik van een lagere bacteriële load, waardoor ernstig ongerief voor de konijnen is vermeden. In de toekomst kan mogelijk gebruik worden gemaakt van onderzoek met skin-on-a-chip, waardoor een deel van de wondgenezingstesten met ratten (met name de analyse van de toxiciteit van het materiaal) vervangen zouden kunnen worden.
6. Is de aanvulling op de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van de beoordeling achteraf van het project en begrijpelijk geformuleerd?
De aanvulling op de niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van de beoordeling achteraf en begrijpelijk geformuleerd.



31 MEI 2019

Form

Retrospective assessment

(Version July 11, 2018)

- This form should be used to provide information required for the retrospective assessment
- For more information on the retrospective assessment, see the Guidelines to the retrospective assessment on our website (www.centralecommissiedierproeven.nl) or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1 Provide the AVD number AVD_103002015241

1.2 Licenced establishment

Name of the licenced establishment 10.2.e.eng

Email address contact person 10.2.e.eng@radboudumc.nl

Email address Instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl
Animal Welfare Body (Optional)

1.3 Responsible researcher

Title, first name, surname 10.2.e.eng
Phone number 10.2.e.eng

Email address 10.2.e.eng@radboudumc.nl

1.1 Title of the project Prevention of infection around skin penetrating limb prostheses

2 Used animals

2.1 Provide, for each appendix and species, information on the number of animals that have been used.

Appendix 1: 46 rats
Appendix 2: 18 rats
Appendix 3: 37 rabbits
In total, 54 rats and 37 rabbits were used in the project.

-If not all species stated on the licence have been used, provide an explanation. The licenced animal number was 600 rats and 90 rabbits. We used much less animals for the following reason: In the application, we expected having to try several modifications of the methods, based on estimated risk of failure. However, experiments went very well, and therefore we performed all tests only once.

-If the actual numbers differ from the licenced numbers, provide an explanation.

- 2.2 Provide, for each appendix and species, information on the severity experienced. -If this differs from the severity estimated in the application, provide an explanation.
- Appendix 1: all the 46 rats experienced a discomfort level of 3(moderate).
 Appendix 2: all the 16 rats experienced a discomfort level of 3(moderate).
 Appendix 3: all the 37 rabbits experienced a discomfort level of 3(moderate).

Therefore, all rats experienced a degree of discomfort level of no more than 3(moderate), which agrees with the estimation in the application. However, all rabbits showed a discomfort level of 3(moderate), which is less than our expectation of maximally 40% of severe discomfort. This result may be because we reduced the inoculated bacterial amount based on our review (Shao, J., et al., Animal models for percutaneous-device-related infections: a review. International Journal of Antimicrobial Agents, 2017. 49(6): p. 659-667.). Clinically all rabbits did not lost implants due to osteomyelitis (severe discomfort), and later on, the histological analysis conformed that all rabbits did not suffer from osteomyelitis (Shao, J., et al., Chitosan-based sleeves loaded with silver and chlorhexidine in a percutaneous rabbit tibia model with a repeated bacterial challenge. Acta biomaterialia, 2018. 82: p. 102-110).

3 Replacement, reduction and refinement

- 3.1 Replacement
 Have there been any developments in your scientific field which would replace some or all of the use of animals?
 - If so, describe these developments.
 - If so, to what extent have these developments been implemented in this project?
 - If so, to what extent can these developments be used in future projects?
- There have not been any models in the scientific field that could replace some or all of the use of animals. However, recently organ-on-a-chip research have been rapidly developed and might be promising for the future. For instance, a publication about skin-on-a-chip developed a method to measure the skin toxicity test (Alexander FA et al. Genes. 2018 Feb 21;9(2)). This method, if it could be well developed in the future, has the potential to replace part of the tests about wound healing.
- 3.2 Reduction
 Have there been any developments in your scientific field which would lead to a reduction in the number of animals?
 - If so, describe these developments
 - If so, to what extent have these developments been implemented in this project?
 - If so, to what extent can
- Yes. In the wound healing test, the statistician helped to figure out a better design of using Latin square to guarantee enough power, so we used 8 samples in the test (2 Latin squares). Besides, regarding the bone-anchored implant antibacterial test in rabbits, we only focused on the evaluation of the sleeves instead of both sleeves and patches, thus the test groups was reduced from 5 to 3. Besides, enlightened by a literature (Chou TG et al. J Biomed Mater Res A 2010 92(3): 942-952.), the statistician helped us to recalculate the animals needed for each group, we actually used 37 rabbits (33 for 3 study groups plus 4 rabbits for the pilot study) instead of 90 rabbits (5 groups × 18 rabbits/group) in the test.

these developments be used in future projects?
- Were the estimated numbers for each test group appropriate for statistical analysis??

3.3 Refinement

Have there been any developments in your scientific field which would reduce the harm to the animals?
- If so, describe these developments
- If so, to what extent have these developments been implemented in this project?
- If so, to what extent can these developments be used in future projects?
-Were the used animal monitoring regimes adequate?
- Can the humane endpoints be refined?

No. There have not been developments that leads to reduce the harm to the animals.
The used animal monitoring regimes were adequate.
The humane endpoints are appropriate and do not need further refinements.

4 Strategy

4.1 Are the animal models used still the most appropriate for this type of study? Please, provide an explanation.
-If not, describe when this has been observed, to what extent the animal models have been adapted, and/or the project has (temporarily) been stopped?

The animal models used are still the most appropriate for this type of study. The subcutaneous test and wound healing test models in rats are still the most common used animal models for the relevant evaluation. Our rat models used multiple samples in each rat and caused only mild to moderate discomfort to animals, so they made the most use of the lab animals and thus still are the most appropriate. Regarding the rabbit study, the rabbits are still the most appropriate for their proper tibial bone size.

4.2 Were the go/ no go moments described in the application and the criteria for deciding whether the procedure/project will be continued or cancelled adequate to prevent the undue use and/or suffering of animals?

Yes, they were go/no go moments. The moments were that we sacrificed the rabbits after 4 weeks in the rabbit's pilot study instead of the pre-determined 6 weeks since we have figured out appropriate parameters by then. The criteria for deciding whether the procedure will be continued.

5 Achievements

5.1 Explain whether, and to what extent, the objectives set out in your application have been achieved.

The objective of this project is to develop antibacterial patches and sleeves to combat infections. Such devices would be convenient in clinical handling, and potentially be applicable for percutaneous devices.

The objectives have been achieved completely. The materials showed antibacterial properties and good wound healing ability. Our chitosan-based membranes showed potential as antibacterial products in the form of wound dressings or antibacterial sleeves for further (pre-) clinical tests.

5.2 What other benefits have been accrued from the work to date, and are further benefits expected?

We refined the rabbits model design related to the suitable implant size. This information may benefit the others who need to perform similar evaluations.

6 Other aspects

6.1 Are there other aspects that may be important for the performance of the retrospective assessment?

No.

7 Lessons

7.1 What lessons can be learnt with respect to the design and execution of future projects?

The work protocols were well discussed, and the procedures were closely supervised by the animal welfare body, which is very important for our success. For each work protocol, the animal welfare body had meetings with us to discuss the study design and power calculations, they gave us good suggestions such as Latin square design and the better power calculations to reduce the use of animals. I believe these discussions would continue to benefit latter animal experiments.

8 Signature

8.1

This form must be signed by the establishment licence holder or the portfolio holder. The undersigned declares:

- that the answers to the questions above have been discussed with the Animal Welfare body.
- that the form has been completed truthfully

Name

10.2 .e. en g

Date

2019-05-27

Signature

10.2 .e. en g



Aanvulling Niet-technische samenvatting Beoordeling achteraf

- Dit formulier gebruikt u om uw Niet-Technische Samenvatting na afloop van het project aan te vullen
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project

Richtlijngedreven toxicologisch onderzoek

2 Gebruik dieren

2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt?

dier-soort	Bijlage 1	Bijlage 2	Bijlage 3	Bijlage 4	Bijlage 5	Bijlage 6	Bijlage 7	Bijlage 8
muis	506	0	0	0	48	0	0	312
rat	2385	10874	0	98	492	0	242	0
konijn	340	0	2099	0	51	0	0	0
hond	0	0	0	0	12	0	0	0
karper	0	0	0	0	0	15	0	0
geit	0	0	0	0	0	2	0	0
TO-TAAL	3231	10874	2099	98	603	17	242	312

2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt?

De aantallen zijn vermeld in de tabel hierboven. Vanwege bedrijfstrategische redenen is het project na twee jaar gestopt. Het aantal dieren dat gebruikt is is hierdoor minder dan het vergunde aantal.

2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?

	ongerief licht	ongerief matig	ongerief ernstig
diersoort			
muis	290	572	30
rat	9694	4365	205
konijn	795	1492	4
hond	3	9	
karper	15		
geit			2
TOTAAL	10797	6438	241
%	61,8	36,8	1,4

De ongeriefverdeling zoals in de tabel is weergegeven is in overeenstemming met het verwachte ongerief binnen vergunning.

3 Opbrengsten

3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?

De studies zijn protocollair conform wettelijke richtlijnen uitgevoerd om de veiligheid van stoffen te garanderen bij (her)registratie. Sommige van de geteste stoffen bleken wel veilig, andere niet. De informatie is in de desbetreffende registratiedossiers opgenomen.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

De studies betreffen wettelijk verplicht onderzoek en wordt uitgevoerd volgens wettelijke richtlijnen. In enkele gevallen hebben we studies gecombineerd zodat we het aantal controle dieren konden verminderen. Er zijn geen nieuwe ontwikkelingen geweest waarmee proefdiergebruik in de toekomst kan worden verminderd.

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

Andere opmerkingen



Advies aan CCD

Datum 15 februari 2019

Betreft Advies Secretariaat over Beoordeling Achteraf AVD2016602

Instelling:

U.Z.B. en D.

Onderzoeker:

U.Z.B. en D. U.Z.B. en D.

Project:

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

Categorieën:

Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
Onderzoek ter bescherming van het milieu

Beoordeling Achteraf datum 14 november 2022

1 Proces

De aanvraag betreft wettelijk vereist onderzoek om de veiligheid van stoffen te garanderen.

Het volgende is vergund:

3.4.4.1 general toxicology	
9000 Ratten	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
2250 Muizen	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
450 Konijnen	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
360 Cavia's	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
120 Honden	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
120 Varkens	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
3.4.4.2 reproductive and developmental toxicology	
25000 Ratten	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
5800 Muizen	4% Ernstig, 48% Matig, 48% Licht
3.4.4.3 prenatal developmental toxicology	
25500 Ratten	1% Ernstig, 49% Matig, 50% Licht
1700 Muizen	1% Ernstig, 49% Matig, 50% Licht
3000 Konijnen	1% Ernstig, 49% Matig, 50% Licht
3.4.4.4 in vivo genotoxicity	
1700 Ratten	100% Licht
500 Muizen	100% Licht
3.4.4.5 In vivo Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion/Drug Metabolism and Pharmacokinetics	
1000 Ratten	100% Matig
2500 Muizen	100% Matig
100 Konijnen	100% Matig
24 Honden	100% Matig
250 Varkens	100% Matig
3.4.4.6 metabolism and residue studies	
20 Geiten	100% Licht
275 Huisoenders	100% Licht
150 Andere Vissen	100% Licht
24 Runderen	100% Licht
3.4.4.7 dermal absorption	
1700 Ratten	50% Terminaal, 50% Licht

Er zijn 2 meldingen en 1 wijziging geweest op deze aanvraag. De wijziging betrof het toevoegen van een bijlage (3.4.4.8).

3.4.4.8 Batch release and control testing for Glatiramer Acetate Injection	
---	--

1500 Muizen	6% ernstig, 94% matig
-------------	-----------------------

De Beoordeling achteraf is toegevoegd vanwege het ernstige ongerief dat kan ontstaan in bijlagen 1, 2, 3 en 8.

Aan de vergunning is ook een CRO-voorwaarde verbonden omdat de te testen stoffen afhankelijk is van de vraag van de opdrachtgevers.

2 Bijzonderheden adviesnota oorspronkelijke aanvraag

CITATEN

"De te testen stoffen zijn niet bekend, want dit is afhankelijk van de vraag van opdrachtgevers. Door de heldere beschrijving van de Richtlijnen die van toepassing zijn en de uitwerking van alle diermodellen is voldoende duidelijk hoeveel dieren (maximaal) betrokken zullen zijn in dit project. De handelingen volgen uit de Richtlijn welke van toepassing is. Er is een maximaal ongerief vastgesteld dat de dieren kunnen ondervinden als gevolg van de handeling en de test stof; in geval van een dose finding study kan het ongerief voor een aantal dieren hoger zijn, maar door beschrijving van HEP is dit voldoende geborgd. Doordat al deze informatie beschikbaar is, voldoet deze "paraplu aanvraag" aan de criteria zoals die door de CCD in overleg met CRO's zijn opgesteld."

3 Samenvatting bijzonderheden DEC-advies beoordeling achteraf

CITAAT B1

Bij 2.2. zijn niet alle vooraf geschatte ongeriefpercentages gegeven, enkel die van 'ernstig'. Het blijkt echter dat deze in het projectvoorstel ook niet gegeven waren, dus in die zin is het passend. Verder had de DEC graag willen weten in welke studies (per bijlage) het verschil in ernstig ongerief is gevonden. Dat was interessant geweest omdat bij kinetiek nogal eens te laag gedoseerd wordt om zinvolle veiligheidsmetingen te doen. [...]herinnert zich dat het niet ging om kinetiekstudies. De DEC accepteert dit, omdat de dossiers niet meer beschikbaar zijn. De doelen van dit project zijn dus behaald.

Bij 3.2. is het wat ongemakkelijk dat een vraag als "niet van toepassing" wordt omschreven, maar wel wordt beantwoord. Het antwoord is zeer summier, maar acceptabel. Bij 4.2, strategie en keuzemomenten: de indiener heeft een lijst met punten opgesteld die de onderzoeker telkens moet nalopen bij een nieuwe studie. De DEC vraagt zich af of dit een zinnige lijst is gebleken. [...] bevestigt dit.

Verder riep 6.1 vragen op. Waarom is dit leerpunt hier vermeld? Is dit goed gegaan of niet goed gegaan in de uitvoering van de studies? Ook hierop kan [...] een toelichting geven. Het blijkt om een belangrijk leerpunt te gaan dat verder uitgedragen zou moeten worden, maar dat in deze studies door 10.2.e. en g goed opgevangen is. Het gaat om het algemene probleem van discontinuïteit van medewerkers. Analisten en diervverzorgers krijgen niet snel een vast contract. Het verloop is groot, en dat kan zowel het dierenwelzijn als de robuustheid van de studies bedreigen. Tevens is er een spanningsveld tussen het leveren van commerciële diensten (het project is vergund, dus opdrachten worden aangenomen) en het optimaal en efficiënt inzetten van medewerkers. Om in te spelen op bedrijfsmatige of wetenschappelijke kansen is goed getraind personeel noodzakelijk, en daar kan een spanningsveld ontstaan.

Ook 7.1 roept vragen op. Er was immers een lijst om een opdracht van een klant aan te toetsen aan 16 vragen. Echter, [...] vermeldt dat klanten de randen opzoeken van wat toegelaten is. Dit kan een vergunninghouder in verzoeking brengen om daarin mee te gaan. Zij kon echter naar eer en geweten verklaren dat dit niet gebeurd is.

CITAAT B5

In de rapportage wordt genoemd dat het belangrijk is om niet af te wijken van algemeen wettelijke richtlijnen, ook als de klant iets anders wil. Dit lijkt de DEC een heel belangrijk maatschappelijk leerpunt dat nadere aandacht verdient.

Een tweede leerpunt is de impact van discontinuïteit van personeel op dierenwelzijn en kwaliteit van onderzoek. Hoewel misschien een open deur, blijkt uit de rapportage dat dit element onder druk kan staan in de huidige maatschappelijke omstandigheden, en dat alertheid hierop geboden is.

Tot slot is het wellicht een leerpunt dat een toetsingskader in de vorm van een vragenlijst de onderzoeker houvast kan bieden bij het consequent uitvoeren van de voorgenomen strategie.

NB: De DEC wil de CCD verder meegeven dat er aandacht nodig is voor de procedure van beoordeling achteraf wanneer er al geen sprake meer is van een vergunninghouder, noch van een IvD.

4 Samenvatting bijzonderheden in de beoordeling achteraf

CITAAT 2.1

HELE PROJECT									
dier-soort	Bijlage 1	Bijlage 2	Bijlage 3	Bijlage 4	Bijlage 5	Bijlage 6	Bijlage 7	Bijlage 8	SOM
muis	506	0	0	0	48	0	0	312	866
rat	2385	10874	0	98	492	0	242	0	14091
konijn	340	0	2099	0	51	0	0	0	2490
hond	0	0	0	0	12	0	0	0	12
karper	0	0	0	0	0	15	0	0	15
geit	0	0	0	0	0	2	0	0	2
TO-TAAL	3231	10874	2099	98	603	17	242	312	TO-TAAL 17476

Het aantal dieren dat gebruikt is minder dan aangevraagd (17476 dieren van 83.043 dieren vergund) (Vergund; Muis 12550 Ratten; 62200; Konijn 3550; Cavia's 360; Runderen 24; Varkens 120; Huishoenders 275; Hond 120; Vissen 150; Geit 20). Niet alle vergunde diersoorten zijn gebruikt, namelijk huishoenders, varkens, runderen en cavia's). Dit heeft te maken met het feit dat er per juni 2018 geen nieuwe studies meer zijn gedaan. De vergunning was op dat moment slechts 2 jaar lopend en had nog een resterende looptijd van 3 jaar. Het vroegtijdig beëindigen van het project is veroorzaakt door het definitief en totaal stoppen met dierproeven van de vergunninghouder per 1 januari 2019 om bedrijfsstrategische keuzes.

CITAAT 2.2

HELE PROJECT			
dier-soort	# ongerief 2	# ongerief 3	# ongerief 4
muis	290	572	30
rat	9694	4365	205
konijn	795	1492	4
hond	3	9	
karper	15		
geit			2
TOTAAL	10797	6438	241
%	61,8	36,8	1,4

Het % ernstig ongerief is zoals beschreven in de aanvraag tussen 1-4%.

CITAAT 7.1

Belangrijk is om niet af te wijken van de algemeen wettelijke richtlijnen, ook al wil klant soms iets anders, zodat acceptatie door overheid snel en goed gaat zodat projecten niet overnieuw gedaan hoeven te worden en dit op de langere termijn vermindering van proefdieren oplevert.

5 Mogelijke leerpunten voor de CCD

De aanvrager en de DEC reflecteren op een aantal praktische leerpunten, namelijk afstemming met de klant betreffende de uitvoering en bekwaamheid van personeel op dierenwelzijn en kwaliteit van onderzoek.

Het Secretariaat vraagt zich af de bekwaamheid van personeel een leerpunt is voor de CCD met betrekking tot de ethische afweging van vergelijkbare projectaanvragen in de toekomst. De vergunninghouder is namelijk verantwoordelijk voor de bevoegdheid en bekwaamheid van uitvoerenden van dierproeven. De NVWA heeft de rol dit te handhaven.

Het is zinvol om te lezen dat aanvragers soms kampen met druk van opdrachtgevers die de randen van het toegestane op zoeken. Het Secretariaat is van mening dat de CCD in een aanvraag keuzemomenten en selectie-/uitvoeringscriteria toetst. In het geval van deze aanvraag beschrijft de aanvrager dat de uitvoering van experimenten protocollair conform wettelijke richtlijnen wordt uitgevoerd. De NVWA heeft de rol dit te handhaven.

Het Secretariaat heeft De CRO terugkoppeling met betrekking tot deze aanvraag bekeken. Hierin was het ongerief per bijlage per diersoort wel vermeld, in tegenstelling tot het beoordeling achteraf formulier. Uit de CRO terugkoppeling blijkt dat er geen bijzonderheden waren betreft ongerief per bijlage.

6. Terugkoppeling DEC

Het DEC advies is helder en navolgbaar. De beantwoording van vraag B1 geeft een zeer helder beeld van de voor de DEC ontbrekende informatie in de Beoordeling Achteraf. De CCD waardeert de gestelde vragen aan de aanwezige adviseur. De CCD had graag gezien dat deze aanvullende informatie in het beoordeling achteraf formulier was opgenomen.

De CCD haalt uit deze beoordeling achteraf de volgende punten:

Het is zinvol om te lezen dat aanvragers soms kampen met druk van opdrachtgevers die de randen van het toegestane op zoeken. De CCD is van mening dat in een aanvraag keuzemomenten en selectie-/uitvoeringscriteria getoetst worden. In het geval van deze aanvraag beschrijft de aanvrager dat de uitvoering van experimenten protocollair conform wettelijke richtlijnen wordt uitgevoerd. De NVWA heeft de rol dit te handhaven.

Betreffende de uitvoering en bekwaamheid van personeel op dierenwelzijn en kwaliteit van onderzoek; De CCD vindt dit een belangrijk punt. De DEC kan op dit punt in haar advies bij vraag C7 (Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn) bij stil staan.

7. Terugkoppeling aanvrager

Wij hebben uw beoordeling achteraf besproken. De beoordeling achteraf was door de CCD opgelegd omdat in dit wettelijk vereist onderzoek sprake was van 1-4% ernstig ongerief.

De CCD haalt uit deze beoordeling achteraf het volgende:

Voor de uitgevoerde projecten bleek het vooraf ingeschatte ernstige ongerief juist te zijn ingeschat, namelijk 1 tot 4 %.

Wij hebben kennis genomen van de opmerkingen betreffende bekwaamheid van het personeel en druk van opdrachtgever conform de uitvoering van studies.

De CCD had u graag als advies meegegeven om aanvullende informatie verstrekt aan de DEC in volgende beoordelingen achteraf in het formulier op te nemen. Wij zijn ons er echter van bewust dat u geen lopende vergunningen meer hebt.



Formulier

Beoordeling achteraf

(Versie 11 juli 2018)

- Dit formulier gebruikt u om uw beoordeling achteraf te schrijven.
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.

1 Algemene gegevens

1.1 Vul het AVD nummer in.

10.2 .e. eng

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder in.

Naam instelling of organisatie

10.2 .e. eng

E-mailadres contactpersoon

10.2 .e. eng

(Optioneel) e-mailadres

10.2 .e. eng

Instantie voor Dierenwelzijn

1.3 Vul hier de gegevens van de verantwoordelijk onderzoeker in.

Titel, voorletters en achternaam

10.2 .e. eng

Telefoonnummer

10.2 .e. eng

E-mailadres

10.2 .e. eng

1.1 Vul de titel van het project in.

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

2 Gebruik dieren

- 2.1 Geef per bijlage en per diersoort aan hoeveel dieren u heeft gebruikt.
 -Indien niet alle aangevraagde diersoorten gebruikt zijn, licht dit toe.
 -Indien dit afwijkt van het aantal dieren in de vergunning, verklaar het verschil.

HELE PRO-JECT										
dier-soort	Bijlage 1	Bijlage 2	Bijlage 3	Bijlage 4	Bijlage 5	Bijlage 6	Bijlage 7	Bijlage 8	SOM	
muis	506	0	0	0	48	0	0	312	866	
rat	2385	10874	0	98	492	0	242	0	14091	
konijn	340	0	2099	0	51	0	0	0	2490	
hond	0	0	0	0	12	0	0	0	12	
karper	0	0	0	0	0	15	0	0	15	
geit	0	0	0	0	0	2	0	0	2	
TO-TAAL	3231	10874	2099	98	603	17	242	312	17476	TO-TAAL

Het aantal dieren dat gebruikt is is minder dan aangevraagd. Dit heeft te maken met het feit dat er per juni 2018 geen nieuwe studies meer zijn gedaan. De vergunning was op dat moment slechts 2 jaar lopend en had nog een resterende looptijd van 3 jaar. Het vroegtijdig beëindigen van het project is veroorzaakt door het definitief en totaal stoppen met Dierproeven van de vergunninghouder per 1 januari 2019 om bedrijfsstrategische keuzes.

- 2.2 Geef per bijlage en per diersoort aan: het aantal dieren dat terminaal, licht, matig of ernstig ongerief heeft ondergaan.
 -Indien dit afwijkt van het vooraf ingeschatte cumulatieve ongerief, verklaar het verschil.

HELE PROJECT			
dier-soort	# ongerief 2	# ongerief 3	# ongerief 4
muis	290	572	30
rat	9694	4365	205
konijn	795	1492	4
hond	3	9	
karper	15		
geit			2
TOTAAL	10797	6438	241
%	61,8	36,8	1,4

Het % ernstig ongerief is zoals beschreven in de aanvraag tussen 1-4%.

3 De 3V's

- 3.1 Vervanging NVT wetgevingsgereguleerde tox en verplicht voor registratiedoeleinden conform algemeen wettelijke richtlijnen.
Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor vervanging naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- 3.2 Vermindering NVT. Waar mogelijk zijn de studies gecombineerd om het aantal dieren in controle groepen te verminderen.
Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere vermindering naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Was het vooraf ingeschatte aantal dieren per proefgroep optimaal voor betrouwbare statistische analyse?
- 3.3 Verfijning Nee.
- Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere verfijning naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Is de monitoring van het dierenwelzijn adequaat gebleken?
- Kunnen de criteria voor humane eindpunten verfijnd worden?

4 Strategie

- 4.1 Voldeden de diermodellen aan de verwachtingen? Licht uw antwoord toe. -Indien de diermodellen niet voldeden, beschrijf wanneer dit werdesignaleerd, of de modellen zijn aangepast en of besloten is de proeven (tijdelijk) te stoppen? Ja, de studies zijn uitgevoerd onder algemeen wettelijke richtlijnen voor Toxicologie en ADME/DMPK.
- 4.2 Waren de in de aanvraag beschreven keuzemomenten en de criteria op basis waarvan keuzes werden gemaakt voldoende specifiek om onnodig gebruik en/of ongerief van dieren te voorkomen? Ja

5 Verworvenheden

(wat heeft het project opgeleverd?)

- 5.1 In hoeverre zijn de directe doelen van het projectvoorstel bereikt? Indien de directe doelen niet (volledig) bereikt zijn, licht toe waarom niet. Ja de doelen van het projectvoorstel zijn bereikt. De projecten zijn protocollair conform wettelijke richtlijnen uitgevoerd om de veiligheid van stoffen te garanderen bij (her)registratie.
- 5.2 Zijn er nog andere waardevolle opbrengsten van het project te vermelden? Nee

6 Overige aspecten

- 6.1 Heeft u nog verdere opmerkingen die volgens u relevant zijn voor de beoordeling achteraf van het project? Belangrijk goed getraind personeel aanwezig is die tijdens het project niet gewijzigd worden zodat je snel leert en kwaliteit kan garanderen om het welzijn van dieren te garanderen.

7 Leerpunten

- 7.1 Beschrijf wat voor u de belangrijkste leerpunten zijn met betrekking tot het ontwerp van en de uitvoering van toekomstige projecten. Belangrijk is om niet af te wijken van de algemeen wettelijke richtlijnen, ook al wil klant soms iets anders, zodat acceptatie door overheid snel en goed gaat zodat projecten niet overnieuw gedaan hoeven te worden en dit op de langere termijn vermindering van proefdieren oplevert.

8.1

8 Ondertekening

Ondertekening door de portefeuillehouder namens de instellingsvergunninghouder. De ondergetekende verklaart:

- dat de beantwoording van de vragen in het formulier Beoordeling achteraf is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

10.2 .e. en g

Datum

13 december 2018

Handtekening

10.2 .e. en g

DEC-advies: Beoordeling achteraf

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD^{10.2.e.eng} 2016602
2. Titel van het project: Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmaco-toxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products
3. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: ^{10.2.e.eng}
 - telefoonnummer contactpersoon: ^{10.2.e.eng}
 - e-mailadres contactpersoon: ^{10.2.e.eng}
4. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 8-1-2019
 - dossier compleet
 - in vergadering besproken: 23-1-2019 en 28-3-2019
 - anderszins behandeld: schriftelijke discussie (e-mail)
 - termijnonderbreking(en) van / tot
 - aanpassing dossier
 - advies aan CCD 29-3-2019
5. Geef aan of de door de aanvrager verstrekte informatie voor de beoordeling achteraf is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.

Op het moment van behandeling bestaat de ^{10.2.e.eng} niet meer. Wel was ^{10.2.e.eng} ^{10.2.e.eng}, ter vergadering aanwezig als adviseur. Zij kon zich vinden in het oordeel van de DEC.
6. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf
7. Correspondentie met de aanvrager: n.v.t.
 - Datum
 - Gestelde vraag/vragen
 - Datum antwoord
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf
8. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek

- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is alle voor de beoordeling van dit project benodigde informatie aanwezig en voldoende navolgbaar? Licht uw beoordeling toe.

De DEC vond de informatie op een aantal punten te beperkt, maar kon antwoorden verkrijgen op haar vragen doordat 10.2.e.10.2.e.eng voorzitter van de IvD 10.2.e.eng, aanwezig was als adviseur en vragen van de DEC kon beantwoorden.

In een tabel is duidelijk weergegeven welke diersoorten zijn gebruikt per bijlage. Tevens zijn de redenen opgegeven waarom aanzienlijk minder dieren zijn gebruikt dan waarvoor de projectvergunning is aangevraagd.

Bij 2.2. zijn niet alle vooraf geschatte ongeriefpercentages gegeven, enkel die van 'ernstig'. Het blijkt echter dat deze in het projectvoorstel ook niet gegeven waren, dus in die zin is het passend. Verder had de DEC graag willen weten in welke studies (per bijlage) het verschil in ernstig ongerief is gevonden. Dat was interessant geweest omdat bij kinetiek nogal eens te laag gedoseerd wordt om zinvolle veiligheidsmetingen te doen. 10.2.e.eng herinnert zich geen kinetiekstudies. De DEC accepteert dit, omdat de dossiers niet meer beschikbaar zijn. De doelen van dit project zijn dus behaald.

Bij 3.2. is het wat ongemakkelijk dat een vraag zowel als "niet van toepassing" wordt omschreven, maar wel wordt beantwoord. Het antwoord is zeer summier, maar acceptabel.

Bij 4.2, strategie en keuzemomenten: de indiener heeft een lijst met punten opgesteld die de onderzoeker telkens moet nalopen bij een nieuwe studie. De DEC vraagt zich af of dit een zinnige lijst is gebleken. 10.2.e.eng kan dit bevestigen, ondanks enige worsteling ermee bij zowel de IvD als de onderzoekers.

Verder riep 6.1 vragen op. Waarom is dit leerpunt hier vermeld? Is dit goed gegaan of niet goed gegaan in de uitvoering van de studies? Ook hierop kan 10.2.e.eng een toelichting geven. Het blijkt om een belangrijk leerpunt te gaan dat verder uitgedragen zou moeten worden, maar dat niet door 10.2.e.eng goed opgevangen is. Het gaat om het algemene probleem van discontinuïteit van medewerkers. Analisten en dierversorgers krijgen niet snel een vast contract. Het verloop is groot, en dat kan zowel het dierenwelzijn als de robuustheid van de studies bedreigen. Tevens is er een spanningsveld tussen het leveren van commerciële diensten (het project is vergund, dus opdrachten worden aangenomen) en het optimaal en efficiënt inzetten van personeel. Om in te spelen op bedrijfsmatige of wetenschappelijke kansen is goed getraind personeel noodzakelijk, en daar kan een spanningsveld ontstaan.

Ook 7.1 roept vragen op. Er was immers een lijst om een opdracht van een klant aan te toetsen aan 16 vragen. Echter, 10.2.e.eng vermeldt dat klanten de randen opzoeken van wat toegelaten is. Dit kan een vergunninghouder in verzoeking brengen om daarin mee te gaan. Zij kon echter naar eer en geweten verklaren dat dit niet gebeurd is.

2. Zijn de doelstellingen van het project behaald? Indien dit niet (volledig) het geval is, beoordeel dan of het niet behalen van de doelstellingen voldoende is verklaard. Licht uw beoordeling toe.

De doelstellingen van de uitgevoerde studies zijn behaald. Echter, niet alle voorziene studies zijn uitgevoerd, doordat de organisatie halverwege de projectperiode is gestopt met het uitvoeren van dierproeven, om bedrijfsstrategische redenen. Dit betekent dat een deel van de doelstellingen niet is behaald, maar dat voor die doelstelling ook geen proefdieren zijn ingezet. Dit vindt de DEC passend.

3. Indien het werkelijke aantal gebruikte dieren of de mate van ongerief afwijkt van de aanvraag (eventueel na wijzigingen), beoordeel of de benoemde verschillen voldoende zijn verklaard, verdedigbaar zijn en of onnodig diergebruik vermeden is. Licht uw beoordeling toe.

Er zijn aanzienlijk minder dieren gebruikt dan voorzien. Dit is verklaard op grond van bedrijfsstrategische redenen en oorzaken. Dit gaat gelijk op met het behalen van minder beoogde subdoelstellingen. Dit vindt de DEC passend.

4. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor de toekomstige beoordeling van vergelijkbare projecten door de DEC?

Er zijn geen leerpunten met betrekking tot toekomstige beoordeling. De DEC zou het project in de toekomst op dezelfde wijze beoordelen. In de rapportage wordt genoemd dat het belangrijk is dat er goed getraind personeel aanwezig is en dat daarin zo min mogelijk wijzigingen optreden. Dit lijkt de DEC een vanzelfsprekendheid bij een goed management. Niettemin lijkt deze factor onder druk te kunnen staan. Daarom is het geen leerpunt voor de beoordeling door een DEC, maar wel een algemeen maatschappelijk leerpunt.

5. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor het ontwerp van vergelijkbare projecten door de aanvrager?

In de rapportage wordt genoemd dat het belangrijk is om niet af te wijken van algemeen wettelijke richtlijnen, ook als de klant iets anders wil. Dit lijkt de DEC een heel belangrijk maatschappelijk leerpunt dat nadere aandacht verdient.

Een tweede leerpunt is de impact van discontinuïteit van personeel op dierenwelzijn en kwaliteit van onderzoek. Hoewel misschien een open deur, blijkt uit de rapportage dat dit element onder druk kan staan in de huidige maatschappelijke omstandigheden, en dat alertheid hierop geboden is.

Tot slot is het wellicht een leerpunt dat een toetsingskader in de vorm van een vragenlijst de onderzoeker houvast kan bieden bij het consequent uitvoeren van de voorgenomen strategie.

6. Is de aanvulling op de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van de beoordeling achteraf van het project en is deze begrijpelijk geformuleerd?

De aanvulling op de niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van de beoordeling achteraf van het project en is begrijpelijk geformuleerd.

NB: De DEC [REDACTED] wil de CCD meegeven dat er aandacht nodig is voor de procedure van beoordeling achteraf wanneer er geen sprake meer is van een vergunninghouder, noch van een IVD.



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2 .e. en g

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD **10.2 .e. en g** 2016602

Uw referentie

Bijlagen

Datum 8 mei 2019

Betreft Terugkoppeling Beoordeling Achteraf AVD **10.2 .e. en g** 2016602

Geachte heer/mevrouw,

Wij hebben op 17 december 2018 de beoordeling achteraf formulieren ontvangen van "Regulatory-driven in vivo toxicology and pharmacotoxicokinetic research, aiming to protect and contribute to the welfare and health of humans, animals and the environment by the assessment of the safety of substances and products" met aanvraagnummer AVD **10.2 .e. en g** 2016602, waarvoor op 16 december 2016 een vergunning is afgegeven.

Terugkoppeling beoordeling achteraf

Wij hebben uw beoordeling achteraf formulieren besproken. De beoordeling achteraf voorwaarde was door de CCD opgelegd omdat in dit wettelijk vereist onderzoek sprake was van 1-4% ernstig ongerief.

Voor de uitgevoerde projecten bleek het vooraf ingeschatte ernstige ongerief juist te zijn ingeschat, namelijk 1 tot 4 %.

Wij hebben kennis genomen van de opmerkingen betreffende bekwaamheid van het personeel en druk van opdrachtgevers conform de uitvoering van studies.

De CCD had u graag als advies meegegeven om aanvullende informatie verstrekt aan de DEC in een volgende beoordelingen achteraf terugkoppeling in het formulier op te nemen. Wij zijn ons er echter van bewust dat u geen lopende vergunningen meer hebt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



Aanvulling Niet-technische samenvatting Beoordeling achteraf

- Dit formulier gebruikt u om uw Niet-Technische Samenvatting na afloop van het project aan te vullen
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Onderzoek voor de ontwikkeling van producten ter behandeling van en bescherming tegen griep

2 Gebruik dieren

- 2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt? Muizen

- 2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt? 402 muizen

Vanwege bedrijfstrategische redenen is het project na een looptijd van 6 maanden vroegtijdig gestopt. Het aantal dieren dat gebruikt is is hierdoor minder dan het vergunde aantal.

- 2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?

ongeriescore	aantal	%	Vooraf ingeschatte aantallen	Vooraf ingeschat %
Licht	60	15	2250	25
Matig	148	37	4500	50
Ernstig	194	48	2250	25

De inschatting van het ongerief is gemaakt op basis van 9000 dieren. Echter, is maar een klein deel van de studies uitgevoerd.

3 Opbrengsten

- 3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project? Met dit onderzoek is aangetoond of vaccins werkzaam zijn tegen influenza of beter werken dan bestaande vaccins op de markt. Tevens heeft dit onderzoek opgeleverd dat het vaststellen van een humaan eindpunt in influenza-studies niet gemakkelijk is. Een wetenschappelijk publicatie over dit onderwerp is in de maak.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Het instellen van humane eindpunten voor griep studies is erg lastig. Ook dieren die al behoorlijk ziek waren, herstelden toch weer met de juiste behandeling. Voor studies naar 'gewone griepen' hoeft de infectie niet ernstig te worden. Echter voor onderzoek naar de behandeling van uitzonderlijk/extreme griepen is het in sommige gevallen nodig om dieren met een ernstige infectie te bestuderen om de werkzaamheid van een behandeling te testen.

Er komt een wetenschappelijke publicatie die ingaat op welke humane eindpunten voorspelbaar zijn in een studie waarbij uitzonderlijk/extreme griepen bestudeerd worden. Deze voorspellingen zorgen er mogelijk voor dat dieren minder lang ernstig ziek hoeven te zijn zodat ernstig ongerief kan worden voorkomen.

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

Andere opmerkingen



Advies aan CCD

Datum 14-02-2019
Betreft Advies Secretariaat over Beoordeling Achteraf AVD20171964

Instelling:

10.2 .e. en g

Onderzoeker:

Project:

Research for the development of products to treat and prevent influenza virus infection.

Categorieën:

Translationeel of toegepast onderzoek

Beoordeling Achteraf datum

april 2023

1 Proces

Er zijn geen meldingen/wijzigingen geweest op de vergunning.

De beoordeling achteraf is toegevoegd aan de vergunning omdat 2250 (25%) van de aangevraagde muizen ernstig ongerief zou kunnen ondervinden. Dit ongerief zou ontstaan omdat de dood als eindpunt noodzakelijk is voor het behalen van de doelstelling.

Naast de beoordeling achteraf is de volgende voorwaarde toegevoegd aan de vergunning:

"Er wordt per experiment met de IvD afgestemd of de dood als eindpunt noodzakelijk is, gerelateerd aan de fase van ontwikkeling of de mogelijke toepassing van het product. In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is 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.

Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD.

De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Voorafgaand aan ieder experiment wordt door de IvD beoordeeld of er humane eindpunten zoals het aan- of afwezig zijn van lethargie, gewichtsverlies, ademhalingsproblemen (bijvoorbeeld pompemde ademhaling) en sociale isolatie, toe te passen zijn om de dood als eindpunt te voorkomen."

2 Bijzonderheden adviesnota oorspronkelijke aanvraag

CITAAT

"Voor dit project geldt dat de dood als eindpunt wordt gehanteerd. De DEC is hier zeer kritisch over geweest en heeft naast de aanvrager een collega-DEC en een expert benaderd met de vraag of hier andere mogelijkheden voor zijn. Dit blijkt niet het geval. De DEC stelt voor om als voorwaarde op te nemen dat er jaarlijks een analyse wordt gemaakt of striktere humane eindpunten tot een andere uitkomst zouden hebben geleid. Dit zou door een ethische commissie beoordeeld moeten worden. Het is niet mogelijk deze bevoegdheid bij de DEC neer te leggen en het is niet in lijn met het beleid van de CCD om bij vragen over humane eindpunten een opschortende voorwaarde te stellen. Het secretariaat stelt daarom voor om tijdens de experimenten door de IvD te laten beoordelen of er humane eindpunten toe te passen zijn."

Zoals boven vermeld is deze voorwaarde in de vergunning opgenomen.

3 Samenvatting bijzonderheden DEC-advies beoordeling achteraf

B1 CITAAT

De DEC vond de informatie op een aantal punten te beperkt, maar kon antwoorden verkrijgen op haar vragen doordat [...], voormalig voorzitter van de IvD **HU2 e. eng**, aanwezig was als adviseur en vragen van de DEC kon beantwoorden.

In 2.2. mist de DEC een verklaring van het bijna dubbele percentage van ernstig ongerief passend zijn geweest (48% in plaats van 25%). Het is mogelijk dat dit kan gebeuren als slechts enkele studies van een beoogde langere reeks zijn uitgevoerd, maar niettemin is een nadere toelichting op dit punt gewenst. [...] kon bevestigen dat er op het moment van beëindiging van het project relatief meer studies met ernstig ongerief waren uitgevoerd dan studies met mild of licht ongerief, die ook verwacht waren in de langere reeks. Er is geen reden om aan te nemen dat bij het doorgaan van alle studies er na 5 jaar nog steeds een grote afwijking in het percentage ernstig ongerief zou zijn geweest.

In 3.3 roept de opmerking over verfijning vragen op. [...] kon een toelichting geven. Er is moeite gedaan om te onderzoeken of het humane eindpunt eerder gesteld zou kunnen worden om het voor de proefdieren minder zwaar te maken. De aanvrager blijkt in samenwerking met de IvD parameters geïnventariseerd te hebben voor het stellen van goede humane eindpunten, maar er is geen kenmerk gevonden dat het humane eindpunt kan vervroegen. (Het antwoord suggereert van wel.) De DEC verzoekt de CCD om aandacht te besteden aan dit onderzoek en aan het feit dat het stellen van humane eindpunten bij influenza een extra uitdaging is, en in sommige gevallen, namelijk bij sommige modellen, zelfs niet mogelijk bleek. Bij het verplicht stellen van humane eindpunten zouden resultaten onbedoeld beïnvloed kunnen worden. De verwachte publicatie over humane eindpunten bij influenzamodelen kan van groot belang zijn voor onderzoekers, IvD's en DEC's om de juiste vragen te stellen bij het ontwerpen van experimenten en het beoordelen van projectaanvragen.

In 4.1 wordt gesteld dat de modellen voldoende voorspellende waarde hebben. Dit is verder niet toegelicht, behalve met het argument dat er vraag naar is, en dat vindt de DEC wat mager. De DEC heeft het project erbij genomen en citeert ter ondersteuning uit het projectvoorstel: "Animal studies are required to evaluate vaccines or anti-viral drugs, before they can proceed in the developmental pipeline." (Doel project, 3.2). In de discussie zag de DEC het verband met het feit dat klanten terugkomen voor deze studies als onderdeel van de ontwikkelingsroute. Daarmee voldeden de diersmodellen kennelijk aan de verwachtingen van klanten en hebben de diersmodellen dus hun doel als onderdeel van deze route vervuld.

Vraag 4.2 is zeer kort beantwoord met "Ja". De DEC heeft aan [...] de vraag gesteld of zij kan bevestigen dat de keuzemomenten in de strategie zinnig waren. [...] kon dat bevestigen. Het ging in dit geval om een zeer vooruitstrevend onderzoeker die heel alert was op wat er beter kon. De strategie met keuzemomenten hielp daarbij.

Bij vraag 5.1 (directe doelen project bereikt?) is er enige discussie geweest over de precisie. Misschien had genoemd moeten worden dat is aangetoond of "in het B5 leerpunten diersmodel" vaccins werkzaam zijn tegen influenza. Dat is preciezer. Niettemin is het antwoord begrepen. Verder riep het antwoord bij 6.1 vragen op. Waarom vermeldt men dit leerpunt: "Belangrijk dat goed getraind personeel aanwezig is die begrijpen wat de doelstelling van het project is zodat de werkzaamheden van vaccins getest kunnen worden"? Zijn er op dit gebied problemen opgetreden? Ook dit kon [...] toelichten. Veel dieren worden ziek in deze studies, en biotechnici kunnen het daar moeilijk mee hebben. Die moeten dus goed voorbereid worden voor wat betreft het inzien van de zin van het onderzoek en het niet beïnvloeden van de uitkomsten van de proef. Om de uitkomsten niet te beïnvloeden moeten namelijk zieke en niet zieke dieren hetzelfde behandeld en verzorgd worden. **HU2 e. eng** heeft dit ingezien en is er goed mee omgegaan. Het heeft geen problemen gegeven. Dit kan voor toekomstige studies van belang zijn als aandachtspunt.

CITAAT

Het leerpunt genoemd in 7.1 lijkt ons belangrijk: de worsteling met humane eindpunten bij influenza onderzoek, speciaal bij ernstige vormen van griep, waar het humane eindpunt ver zou moeten liggen om goede informatie te verkrijgen. Hierover wordt een publicatie verwacht.

Het tweede belangrijk leerpunt, speciaal voor onderzoekers die met ernstig ongerief te maken krijgen, is dat biotechnici (en overigens ook dierversorgers) die met de dieren te maken krijgen hierop goed voorbereid moeten zijn. Dit wat betreft het omgaan met het ernstig ongerief van de dieren; wat betreft doel, opzet en uitvoering van de studie; en wat betreft het inzien van nut en noodzaak van de studies.

4 Samenvatting bijzonderheden in de beoordeling achteraf

CITAAT 2.1 Gebruikte dieren

Er zijn in totaal 402 muizen gebruikt. Dit wijkt af van de in de vergunning aangevraagde 9000 dieren. (Based on 15 studies per year with 120 animals per study (approximately 12 groups), we expect a total number of $1800 \times 5 = 9000$ mice is needed over a period of five years). Dit verschil is te verklaren door vroegtijdig afbreken van het project door het definitief en totaal stoppen met Dierproeven van de vergunninghouder per 1 januari 2019 om bedrijfsstrategische keuzes. Er werden per juni 2018 geen nieuwe studies meer ingezet. De vergunning was op dat moment slechts 6 maanden lopend en had nog een resterende looptijd van 4,5 jaar.

CITAAT 3.3 Verfijning

Ja, op basis van de verre humane eindpunten in het project hebben we de data van alle voorgaande studies (bijna 8000 dieren) geanalyseerd in samenwerking met 2 biostatistici. Daaruit is een statistisch model gemaakt om te onderzoeken of eerder te voorspellen is of een dier in studie al dan niet zal overleven. Op basis van dit model, worden nu verdere analyses gedaan en is er een paper in de maak welke zal ingaan op welke humane eindpunten voorspelbaar zijn voor een goede influenza studie en het beste voor het dierenwelzijn.

CITAAT 7.1 Leerpunten

Het instellen van humane eindpunten voor influenza studies is erg lastig. Ook dieren die al behoorlijk ziek waren, knapten toch weer op met de juiste vaccins. Voor studies naar 'gewone griepen' zou je niet perse een HEP willen die zo ver ligt, echter voor studies naar de uitzonderlijk/extreme griepen is dat juist essentieel om de werkzaamheid van je compound te kunnen testen.

5 Mogelijke leerpunten voor de CCD

Er komt een wetenschappelijke publicatie die ingaat op welke humane eindpunten voorspelbaar zijn voor een goede influenza studie en het beste voor het dierenwelzijn. Dit helpt mogelijk bij de beoordeling van toekomstig onderzoek naar influenza.

6. Terugkoppeling DEC

Het DEC advies is helder en navolgbaar. De beantwoording van vraag B1 geeft een zeer helder beeld van de voor de DEC ontbrekende informatie in de Beoordeling Achteraf. De CCD waardeert de gestelde vragen aan de aanwezige adviseur. De CCD had graag gezien dat deze aanvullende informatie in het beoordeling achteraf formulier was opgenomen.

De CCD vindt de belangrijkste leerpunten omschreven in het advies waardevol.

De CCD haalt uit deze beoordeling achteraf het volgende leerpunt:

De worsteling met humane eindpunten bij influenza-onderzoek, speciaal bij ernstige vormen van griep, waar het humane eindpunt ver zou moeten liggen om goede informatie te verkrijgen. Net als de DEC wacht de CCD de publicatie hierover af. Deze publicatie helpt hoogstwaarschijnlijk bij de beoordeling van toekomstig *in vivo* onderzoek betreffende influenza.

7. Terugkoppeling aanvrager

Wij hebben uw beoordeling achteraf besproken. De beoordeling achteraf was door de CCD opgelegd omdat in de vergunning sprake was van ernstig ongerief omdat de dood als eindpunt noodzakelijk is voor het behalen van de doelstelling.

De CCD haalt uit deze beoordeling achteraf het volgende leerpunt:

Het instellen van humane eindpunten voor influenza studies blijft erg lastig. Ook dieren die al behoorlijk ziek waren, knapten toch weer op met de juiste vaccins. Voor studies naar 'gewone griepen' zou je niet perse een HEP willen die zo ver ligt, echter voor studies naar de uitzonderlijk/extreme griepen is dit in sommige gevallen nog noodzakelijk om de doelstelling te behalen.

Wanneer de publicatie betreffende de verfijning voor dit type onderzoek uit komt dan ontvangt de CCD deze graag van u. Deze publicatie kan bijdragen in de beoordeling van toekomstig *in vivo* onderzoek betreffende influenza.

De CCD had u graag als advies meegegeven om aanvullende informatie verstrekt aan de DEC in volgende beoordelingen achteraf in het formulier op te nemen. Wij zijn ons er echter van bewust dat u geen lopende vergunningen meer hebt.



Formulier

Beoordeling achteraf

(Versie 11 juli 2018)

- Dit formulier gebruikt u om uw beoordeling achteraf te schrijven.
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.

1 Algemene gegevens

1.1 Vul het AVD nummer in.

10.2 .e. en g

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder in.

Naam instelling of organisatie

E-mailadres contactpersoon
(Optioneel)
e-mailadres
Instantie voor Dierenwelzijn

10.2 .e. en g

1.3 Vul hier de gegevens van de verantwoordelijk onderzoeker in.

Titel, voorletters en achternaam

Telefoonnummer

E-mailadres

10.2 .e. en g

1.1 Vul de titel van het project in.

Research for the development of products to treat and prevent influenza virus infection.

2 Gebruik dieren

2.1 Geef per bijlage en per diersoort aan hoeveel dieren u heeft gebruikt.
-Indien niet alle aangevraagde diersoorten gebruikt zijn, licht dit toe.
-Indien dit afwijkt van het aantal dieren in de vergunning, verklaar het verschil.

Er zijn in totaal 402 muizen gebruikt. Dit wijkt af van de in de vergunning aangevraagde 9000 dieren. (Based on 15 studies per year with 120 animals per study (approximately 12 groups), we expect a total number of $1800 \times 5 = 9000$ mice is needed over a period of five years). Dit verschil is te verklaren door vroegtijdig afbreken van het project door het definitief en totaal stoppen met Dierproeven van de vergunninghouder per 1 januari 2019 om bedrijfsstrategische keuzes. Er werden per juni 2018 geen nieuwe studies meer ingezet. De vergunning was op dat moment slechts 6 maanden lopend en had nog een resterende looptijd van 4,5 jaar.

- 2.2 Geef per bijlage en per diersoort aan: het aantal dieren dat terminaal, licht, matig of ernstig ongerief heeft ondergaan.
-Indien dit afwijkt van het vooraf ingeschatte cumulatieve ongerief, verklaar het verschil.

ongeriefscore	aantal	%	Vooraf ingeschatte aantallen	Vooraf ingeschat %
2	60	15	2250	25
3	148	37	4500	50
4	194	48	2250	25

De afwijkingen in het % werkelijk ongerief en vooraf ingeschat ongerief, worden veroorzaakt doordat de inschatting is gemaakt op basis van 9000 dieren en 5 jaar. In het afgelopen half jaar is slechts een klein deel van de totale studies uitgevoerd. Voortgang van het project is gestopt door een bedrijfsstrategische keuze om alle dierproeven te stoppen, niet door een project gerelateerde keuze. Op het moment van het opheffen van Triskelion zijn er slechts 6 studies uitgevoerd onder de vergunning.

3 De 3V's

3.1 Vervanging

Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor vervanging naar voren gekomen?

- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?

Nee

3.2 Vermindering

Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere vermindering naar voren gekomen?

- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Was het vooraf ingeschatte aantal dieren per proefgroep optimaal

Nee

voor betrouwbare
statistische analyse?

- 3.3 Verfijning
- Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere verfijning naar voren gekomen?
 - Zo ja, welke?
 - Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
 - Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
 - Is de monitoring van het dierenwelzijn adequaat gebleken?
 - Kunnen de criteria voor humane eindpunten verfijnd worden?
- Ja, op basis van de verre humane eindpunten in het project hebben we de data van alle voorgaande studies (bijna 8000 dieren) geanalyseerd in samenwerking met 2 biostatistici. Daaruit is een statistisch model gemaakt om te onderzoeken of eerder te voorspellen is of een dier in studie al dan niet zal overleven. Op basis van dit model, worden nu verdere analyses gedaan en is er een paper in de maak welke zal ingaan op welke humane eindpunten voorspelbaar zijn voor een goede influenza studie en het beste voor het dierenwelzijn.

4 Strategie

- 4.1 Voldeden de diermodellen aan de verwachtingen? Licht uw antwoord toe.
- Indien de diermodellen niet voldeden, beschrijf wanneer dit werd gesignaleerd, of de modellen zijn aangepast en of besloten is de proeven (tijdelijk) te stoppen?
- Ja, de modellen voldoen en hebben een voorspellende waarde. Voor studies naar influenza was ook na het besluit te stoppen met dierstudies vraag door klanten.
- 4.2 Waren de in de aanvraag beschreven keuzemomenten en de criteria op basis waarvan keuzes werden gemaakt voldoende specifiek om onnodig gebruik en/of ongerief van dieren te voorkomen?
- Ja

5 Verworvenheden
(wat heeft het project opgeleverd?)

- 5.1 In hoeverre zijn de directe doelen van het projectvoorstel bereikt? Indien de directe doelen niet (volledig) bereikt zijn, licht toe waarom niet.
- Deze doelen zijn bereikt. Door dit onderzoek is aangetoond of vaccins werkzaam zijn tegen influenza of beter werken dan bestaande vaccins op de markt.
- 5.2 Zijn er nog andere waardevolle opbrengsten van het project te vermelden?
- Er komt een wetenschappelijke publicatie die ingaat op welke humane eindpunten voorspelbaar zijn voor een goede influenza studie en het beste voor het dierenwelzijn. Dit helpt verder onderzoek bij influenza studies.
- 6 Overige aspecten
- 6.1 Heeft u nog verdere opmerkingen die volgens u relevant zijn voor de beoordeling achteraf van het project?
- Belangrijk dat goed getraind personeel aanwezig is die begrijpen wat de doelstelling van het project is zodat de werkzaamheid van vaccins goed getest kan worden.

7 Leerpunten

- 7.1 Beschrijf wat voor u de belangrijkste leerpunten zijn met betrekking tot het ontwerp van en de uitvoering van toekomstige projecten.
- Het instellen van humane eindpunten voor influenza studies is erg lastig. Ook dieren die al behoorlijk ziek waren, knapten toch weer op met de juiste vaccins. Voor studies naar 'gewoone griepen' zou je niet perse een HEP willen die zo ver ligt, echter voor studies naar de uitzonderlijk/extreme griepen is dat juist essentieel om de werkzaamheid van je compound te kunnen testen.

8 Ondertekening

- 8.1
- Ondertekening door de portefeuillehouder namens de instellingsvergunninghouder. De ondergetekende verklaart:
- dat de beantwoording van de vragen in het formulier Beoordeling achteraf is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

10.2.e.eng

Datum

12 december 2018

Handtekening

10.2.e.eng


DEC-advies: Beoordeling achteraf

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD^{10.2.e.en.g}20171964
2. Titel van het project: Research for the development of products to treat and prevent influenza virus infection
3. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: DEC ^{10.2.e.en.g}
 - telefoonnummer contactpersoon: ^{10.2.e.en.g}
 - e-mailadres contactpersoon: ^{10.2.e.en.g}

1. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - X ontvangen door DEC: 8-1-2019
 - $\frac{1}{2\pi}$ dossier compleet
 - X in vergadering besproken: 23-1-2019
 - $\frac{1}{2\pi}$ anderszins behandeld
 - $\frac{1}{2\pi}$ termijnonderbreking(en) van / tot
 - $\frac{1}{2\pi}$ aanpassing dossier
 - X advies aan CCD 5-2-2019

1. Geef aan of de door de aanvrager verstrekte informatie voor de beoordeling achteraf is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.

Op het moment van behandeling bestaat de IvD ^{10.2.e.en.g} niet meer. Wel was ^{10.2.e.en.g} , ter vergadering aanwezig als adviseur. Zij kon zich vinden in het oordeel van de DEC.

2. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrek(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf
1. Correspondentie met de aanvrager: n.v.t.
 - Datum
 - Gestelde vraag/vragen
 - Datum antwoord
 - Verstrek(e) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf
 -
1. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek

- Datum expert advies
- Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is alle voor de beoordeling van dit project benodigde informatie aanwezig en voldoende navolgbaar? Licht uw beoordeling toe.

De DEC vond de informatie op een aantal punten te beperkt, maar kon antwoorden verkrijgen op haar vragen doordat 10.2.e.eng 10.2.e.eng voorzitter van de IvD 10.2.e.eng aanwezig was als adviseur en vragen van de DEC kon beantwoorden.

In 2.2. mist de DEC een verklaring van het bijna dubbele percentage van ernstig ongerief passend zijn geweest (48% in plaats van 25%). Het is mogelijk dat dit kan gebeuren als slechts enkele studies van een beoogde langere reeks zijn uitgevoerd, maar niettemin is een nadere toelichting op dit punt gewenst. 10.2.e.eng kon bevestigen dat er op het moment van beëindiging van het project relatief meer studies met ernstig ongerief waren uitgevoerd dan studies met mild of licht ongerief, die ook verwacht waren in de langere reeks. Er is geen reden om aan te nemen dat bij het doorgaan van alle studies er na 5 jaar nog steeds een grote afwijking in het percentage ernstig ongerief zou zijn geweest.

In 3.3 roept de opmerking over verfijning vragen op. 10.2.e.eng kon een toelichting geven. Er is moeite gedaan om te onderzoeken of het humane eindpunt eerder gesteld zou kunnen worden om het voor de proefdieren minder zwaar te maken. De aanvrager blijkt in samenwerking met de IvD parameters geïnventariseerd te hebben voor het stellen van goede humane eindpunten, maar er is geen kenmerk gevonden dat het humane eindpunt kan vervroegen. (Het antwoord suggereert van wel.) De DEC verzoekt de CCD om aandacht te besteden aan dit onderzoek en aan het feit dat het stellen van humane eindpunten bij influenza een extra uitdaging is, en in sommige gevallen, namelijk bij sommige modellen, zelfs niet mogelijk bleek. Bij het verplicht stellen van humane eindpunten zouden resultaten onbedoeld beïnvloed kunnen worden. De verwachte publicatie over humane eindpunten bij influenzamodelen kan van groot belang zijn voor onderzoekers, IvD's en DEC's om de juiste vragen te stellen bij het ontwerpen van experimenten en het beoordelen van projectaanvragen.

In 4.1 wordt gesteld dat de modellen voldoende voorspellende waarde hebben. Dit is verder niet toegelicht, behalve met het argument dat er vraag naar is, en dat vindt de DEC wat mager. De DEC heeft het project erbij genomen en citeert ter ondersteuning uit het projectvoorstel: "Animal studies are required to evaluate vaccines or anti-viral drugs, before they can proceed in the developmental pipeline." (Doel project, 3.2). In de discussie zag de DEC het verband met het feit dat klanten terugkomen voor deze studies als onderdeel van de ontwikkelingsroute. Daarmee voldeden de diermodellen kennelijk aan de verwachtingen van klanten en hebben de diermodellen dus hun doel als onderdeel van deze route vervuld.

Vraag 4.2 is zeer kort beantwoord met "Ja". De DEC heeft aan 10.2.e.eng de vraag gesteld of zij kan bevestigen dat de keuzemomenten in de strategie zinnig waren. 10.2.e.eng kon dat bevestigen. Het ging in dit geval om een zeer vooruitstrevend onderzoeker die heel alert was op wat er beter kon. De strategie met keuzemomenten hielp daarbij.

Bij vraag 5.1 (directe doelen project bereikt?) is er enige discussie geweest over de precisie. Misschien had genoemd moeten worden dat is aangetoond of "in het

diermodel" vaccins werkzaam zijn tegen influenza. Dat is preciezer. Niettemin is het antwoord begrepen.

Verder riep het antwoord bij 6.1 vragen op. Waarom vermeldt men dit leerpunt: "Belangrijk dat goed getraind personeel aanwezig is die begrijpen wat de doelstelling van het project is zodat de werkzaamheden van vaccins getest kunnen worden"? Zijn er op dit gebied problemen opgetreden? Ook dit kon 10.2.e.eng toelichten. Veel dieren worden ziek in deze studies, en biotechnici kunnen het daar moeilijk mee hebben. Die moeten dus goed voorbereid worden voor wat betreft het inzien van de zin van het onderzoek en het niet beïnvloeden van de uitkomsten van de proef. Om de uitkomsten niet te beïnvloeden moeten namelijk zieke en niet zieke dieren hetzelfde behandeld en verzorgd worden. 10.2.e.eng heeft dit ingezien en is er goed mee omgegaan. Het heeft geen problemen gegeven. Dit kan voor toekomstige studies van belang zijn als aandachtspunt.

2. Zijn de doelstellingen van het project behaald? Indien dit niet (volledig) het geval is, beoordeel dan of het niet behalen van de doelstellingen voldoende is verklaard. Licht uw beoordeling toe.

De doelstellingen van de uitgevoerde studies zijn behaald. Maar niet alle voorziene studies zijn uitgevoerd, doordat de organisatie halverwege de projectperiode is gestopt met het uitvoeren van dierproeven, om bedrijfsstrategische redenen. Dit betekent dat een deel van de doelstellingen niet is behaald, maar dat voor die doelstelling ook geen proefdieren zijn ingezet. Dit vindt de DEC acceptabel.

3. Indien het werkelijke aantal gebruikte dieren of de mate van ongerief afwijkt van de aanvraag (eventueel na wijzigingen), beoordeel of de benoemde verschillen voldoende zijn verklaard, verdedigbaar zijn en of onnodig diergebruik vermeden is. Licht uw beoordeling toe.

Er zijn aanzienlijk minder dieren gebruikt dan voorzien. Dit is verklaard op grond van bedrijfsstrategische redenen en oorzaken. Dit gaat gelijk op met het behalen van minder beoogde subdoelstellingen. Dit vindt de DEC acceptabel.

4. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor de toekomstige beoordeling van vergelijkbare projecten door de DEC?

Er zijn geen leerpunten met betrekking tot toekomstige beoordeling. De DEC zou het project in de toekomst op dezelfde wijze beoordelen. In de rapportage wordt genoemd dat het belangrijk is dat er goed getraind personeel aanwezig is dat begrijpt wat de doelstelling van het project is, zodat de werkzaamheid van de vaccins goed getest kan worden. Dit lijkt de DEC een vanzelfsprekendheid bij een goed management. Het voert te ver om daar als DEC bij advisering op te letten, maar het is wel zinvol om een weg te vinden om collega-onderzoekers, vergunninghouders en IvD's hierop te attenderen.

5. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor het ontwerp van vergelijkbare projecten door de aanvrager?

Het leerpunt genoemd in 7.1 lijkt ons belangrijk: de worsteling met humane eindpunten bij influenza-onderzoek, speciaal bij ernstige vormen van griep, waar het humane eindpunt ver zou moeten liggen om goede informatie te verkrijgen. Hierover wordt een publicatie verwacht.

Het tweede belangrijk leerpunt, speciaal voor onderzoekers die met ernstig ongerief te maken krijgen, is dat biotechnici (en overigens ook dierverzorgers) die met de dieren te maken krijgen hierop goed voorbereid moeten zijn. Dit wat betreft het

omgaan met het ernstig ongerief van de dieren; wat betreft doel, opzet en uitvoering van de studie; en wat betreft het inzien van nut en noodzaak van de studies.

NB: De DEC wil de CCD verder meegeven dat er aandacht nodig is voor de procedure van beoordeling achteraf wanneer er al geen sprake meer is van een vergunninghouder, noch van een IvD.



Centrale Commissie Dierproeven

>Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2.e.eng

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

info@zbo-cod.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 10.2.e.eng 20171964

Uw referentie

Bijlagen

Datum 8 mei 2019

Betreft Terugkoppeling Beoordeling Achteraf AVD 10.2.e.eng 20171964

Geachte heer/mevrouw,

Wij hebben op 17 december 2018 de beoordeling achteraf formulieren ontvangen van "Research for the development of products to treat and prevent influenza virus infection." met aanvraagnummer AVD 10.2.e.eng 20171964, waarvoor op 3 juli 2017 een vergunning is afgegeven.

Terugkoppeling beoordeling achteraf

Wij hebben uw beoordeling achteraf formulieren besproken. De beoordeling achteraf voorwaarde was door de CCD opgelegd omdat in de vergunning sprake was van ernstig ongerief omdat de dood als eindpunt noodzakelijk is voor het behalen van de doelstelling.

De CCD is het met u eens dat het instellen van humane eindpunten voor bepaalde typen influenza lastig blijft. Wanneer de publicatie betreffende de verfijning voor dit type onderzoek uit komt dan ontvangt de CCD deze graag van u. Deze publicatie kan bijdragen in de beoordeling van toekomstig in vivo onderzoek betreffende influenza.

De CCD had u graag als advies meegegeven om aanvullende informatie verstrekt aan de DEC in een volgende beoordelingen achteraf terugkoppeling in het formulier op te nemen. Wij zijn ons er echter van bewust dat u geen lopende vergunningen meer hebt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf

- Dit formulier gebruikt u om uw Niet-Technische Samenvatting na afloop van het project aan te vullen
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project Dierstudies in het kader van ontwikkeling van nieuwe en verbeterde anti-kanker immuno-therapieën.

2 Gebruik dieren

2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt? Er zijn geen dieren gebruikt binnen dit project. Voordat de eerste studie zou worden uitgevoerd is het project gestopt.

2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt? 0

2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan? Er zijn geen dieren gebruikt binnen dit project. Voordat de eerste studie zou worden uitgevoerd is het project gestopt.

3 Opbrengsten

3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project? Dit onderzoek heeft geen resultaat opgeleverd, doordat het niet is uitgevoerd.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning? Er zijn geen dieren gebruikt binnen dit project. Voordat de eerste studie zou worden uitgevoerd is het project gestopt.

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

Andere opmerkingen



Advies aan CCD

Datum 22-02-2019

Betreft Advies Secretariaat over Beoordeling Achteraf AVD20172364

Instelling: 10.2.e.eng
Onderzoeker: 10.2.e.eng
Project: In vivo research involving mouse tumor models for the development of and improvement of anti-cancer immunotherapies.
Categorieën: Translationeel of toegepast onderzoek
Beoordeling Achteraf datum april 2023

1 Proces

Er hebben zijn geen meldingen/wijzigingen geweest op de vergunning.

De beoordeling achteraf is toegevoegd aan de vergunning omdat van de 6600 aangevraagde muizen 1% ernstig ongerief kan ondervinden door tumoren.

2 Bijzonderheden adviesnota oorspronkelijke aanvraag

Het DEC advies is "Verlenen onder voorwaarden"

CITAAT "De aanvrager omschrijft in 3.4.1 een aantal tumorcellijnen waarmee men veel ervaring heeft. De aanvrager is ervan overtuigd dat men hiermee de vragen van opdrachtgevers kan beantwoorden op het gebied van immuuntherapie. De DEC ziet dat de aanvrager bij de keuze voor deze cellijnen een weloverwogen keuze heeft gemaakt. De aanvrager beschrijft een andere strategie voor het mogelijk toepassen van een andere cellijn. Deze strategie kan voorkomen als een opdrachtgever vraagt om het gebruik van een andere tumorcellijn. In dit geval zal er, na overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn en raadpleging van literatuur en interne kennis, eerst een pilotstudie worden gedaan om de tumorcellijn te valideren. De IvD zal de CCD op de hoogte brengen van het gebruik van een nieuwe cellijn via een melding. De DEC adviseert om hierbij de voorwaarde te stellen dat wanneer uit een pilotstudie met een andere tumorcellijn blijkt dat de uitkomst buiten de in de aanvraag genoemde kaders valt voor het ongerief, er een wijziging op dit project ingediend moet worden voordat er verdere effectiviteitsstudies uitgevoerd gaan worden.

Daarnaast adviseert de DEC dat er een wijziging op dit project ingediend moet worden wanneer een opdrachtgever een andere tumorcellijn wenst te gebruiken vanwege een andere wetenschappelijke reden, een die afwijkt van de in het project omschreven reden, die waarbij de te testen therapie aangrijpt op een eiwit op de tumor zelf. Op deze manier beoogt de DEC te bereiken dat wanneer het gebruik van een nieuwe cellijn afwijkt van de in het project beschreven kaders voor ongerief of wetenschappelijk doel, er een onafhankelijke weging plaatsvindt om de noodzaak van het opzetten van een nieuw tumormodel en eventuele substantiële toename van het ongerief dat gepaard kan gaan met het gebruik van een nieuwe tumorcellijn, te kunnen signaleren en indien nodig te toetsen."

3 Samenvatting bijzonderheden DEC-advies beoordeling achteraf

CITAAT: Ja, alle benodigde informatie is aanwezig. Dit is heel weinig informatie, omdat de dierproeven niet door zijn gegaan om bedrijfsstrategische redenen, maar voldoende omdat er geen sprake is geweest van de uitvoering van dierproeven.

CITAAT: NB: De DEC wil de CCD meegeven dat er aandacht nodig is voor de procedure van beoordeling achteraf wanneer er al geen sprake meer is van een vergunninghouder, noch van een IvD.

4 Samenvatting bijzonderheden in de beoordeling achteraf

Er zijn geen dieren gebruikt op dit project. Voordat de eerste studie uitgevoerd kon worden is de instellingsvergunninghouder gestopt met het doen van dierproeven.

5 Mogelijke leerpunten voor de CCD

NVT

6. Terugkoppeling DEC

Omdat er geen dieren zijn gebruikt in dit project zijn de punten in het DEC-advies inhoudelijk niet te beantwoorden. De CCD waardeert dat de DEC in haar advies ieder punt heeft ingevuld.

7. Terugkoppeling aanvrager

Voor de CCD is voldoende beschreven dat er van evaluatie en mogelijke leerpunten geen sprake is omdat er zijn geen dieren zijn gebruikt op dit project.



Formulier

Beoordeling achteraf

(Versie 11 juli 2018)

- Dit formulier gebruikt u om uw beoordeling achteraf te schrijven.
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.

1 Algemene gegevens

1.1 Vul het AVD nummer in.

10.2 .e. en g

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder in.

Naam instelling of organisatie

E-mailadres contactpersoon

(Optioneel)
e-mailadres

Instantie voor Dierenwelzijn

1.3 Vul hier de gegevens van de verantwoordelijk onderzoeker in.

Titel, voorletters en achternaam

Telefoonnummer

E-mailadres

1.1 Vul de titel van het project in.

In vivo research involving mouse tumor models for the development of and improvement of anti-cancer immunotherapies.

2 Gebruik dieren

2.1 Geef per bijlage en per diersoort aan hoeveel dieren u heeft gebruikt.
-Indien niet alle aangevraagde diersoorten gebruikt zijn, licht dit toe.
-Indien dit afwijkt van het aantal dieren in de vergunning, verklaar het verschil.

Er zijn geen dieren gebruikt op dit project. Voordat de eerste studie uitgevoerd kon worden is de instellingsvergunninghouder gestopt met het doen van dierproeven.

- 2.2 Geef per bijlage en per diersoort aan: het aantal dieren dat terminaal, licht, matig of ernstig ongerief heeft ondergaan.
-Indien dit afwijkt van het vooraf ingeschatte cumulatieve ongerief, verklaar het verschil.

NVT

3 De 3V's

3.1 Vervanging

Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor vervanging naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?

NVT

3.2 Vermindering

Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere vermindering naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Was het vooraf ingeschatte aantal dieren per proefgroep optimaal

NVT

voor betrouwbare
statistische analyse?

3.3 Verfijning NVT

- Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere verfijning naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Is de monitoring van het dierenwelzijn adequaat gebleken?
- Kunnen de criteria voor humane eindpunten verfijnd worden?

4 Strategie

- 4.1 Voldeden de diermodellen aan de verwachtingen? NVT Voordat de eerste studie uitgevoerd kon worden is de instellingsvergunninghouder gestopt met het doen van dierproeven.
Licht uw antwoord toe.
-Indien de diermodellen niet voldeden, beschrijf wanneer dit werdesignaleerd, of de modellen zijn aangepast en of besloten is de proeven (tijdelijk) te stoppen?

- 4.2 Waren de in de aanvraag beschreven keuzemomenten en de criteria op basis waarvan keuzes werden gemaakt voldoende specifiek om onnodig gebruik en/of ongerief van dieren te voorkomen? NVT

5 Verworvenheden (wat heeft het project opgeleverd?)

- 5.1 In hoeverre zijn de directe doelen van het projectvoorstel bereikt? NVT
Indien de directe doelen niet (volledig) bereikt zijn, licht toe waarom niet.

- 5.2 Zijn er nog andere
waardevolle opbrengsten
van het project te
vermelden? NVT

6 Overige aspecten

- 6.1 Heeft u nog verdere
opmerkingen die volgens u
relevant zijn voor de
beoordeling achteraf van
het project? NVT

7 Leerpunten

- 7.1 Beschrijf wat voor u de
belangrijkste leerpunten
zijn met betrekking tot het
ontwerp van en de
uitvoering van toekomstige
projecten. NVT

8 Ondertekening

- 8.1 Ondertekening door de portefeuillehouder namens de
instellingsvergunninghouder. De ondergetekende verklaart:
- dat de beantwoording van de vragen in het formulier
Beoordeling achteraf is afgestemd met de Instantie voor
Dierenwelzijn.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

10.2 .e. en g

Datum

12 december 2018

Handtekening

10.2 .e. en g

DEC-advies: Beoordeling achteraf

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD^{10.2.e.en.g}20172364
 2. Titel van het project: In vivo research involving mouse tumor models for the development of and improvement of anti-cancer immunotherapies
 3. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: DEC ^{10.2.e.en.g}
 - telefoonnummer ^{10.2.e.en.g}
 - e-mailadres contactpersoon: ^{10.2.e.en.g}
1. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - X ontvangen door DEC: 8-1-2019
 - $\frac{1}{2\pi}$ dossier compleet
 - x in vergadering besproken: 23-1-2019
 - $\frac{1}{2\pi}$ anderszins behandeld
 - $\frac{1}{2\pi}$ termijnonderbreking(en) van / tot
 - $\frac{1}{2\pi}$ aanpassing dossier
 - x advies aan CCD 5-2-2019
 1. Geef aan of de door de aanvrager verstrekte informatie voor de beoordeling achteraf is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.

Op het moment van behandeling bestaat de IvD ^{10.2.e.en.g} niet meer. Wel was ^{10.2.e.en.g} ^{10.2.e.en.g} voorzitter IvD ^{10.2.e.en.g} ter vergadering aanwezig als adviseur. Zij kon zich vinden in het oordeel van de DEC.
 2. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrek(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf
 1. Correspondentie met de aanvrager: n.v.t.
 - Datum
 - Gestelde vraag/vragen
 - Datum antwoord
 - Verstrek(e) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf
 1. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek

- Datum expert advies
- Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is alle voor de beoordeling van dit project benodigde informatie aanwezig en voldoende navolgbaar? Licht uw beoordeling toe.

Ja, alle benodigde informatie is aanwezig. Dit is heel weinig informatie, omdat de dierproeven niet door zijn gegaan om bedrijfsstrategische redenen, maar voldoende omdat er geen sprake is geweest van de uitvoering van dierproeven.

2. Zijn de doelstellingen van het project behaald? Indien dit niet (volledig) het geval is, beoordeel dan of het niet behalen van de doelstellingen voldoende is verklaard. Licht uw beoordeling toe.

Nee, de doelstellingen zijn niet behaald doordat de dierproeven niet zijn uitgevoerd. De afzender heeft bij deze vraag staan "niet van toepassing" en dat vinden wij passend, omdat uiteindelijk niet geprobeerd is om door middel van dierproeven de doelstellingen te behalen.

3. Indien het werkelijke aantal gebruikte dieren of de mate van ongerief afwijkt van de aanvraag (eventueel na wijzigingen), beoordeel of de benoemde verschillen voldoende zijn verklaard, verdedigbaar zijn en of onnodig diergebruik vermeden is. Licht uw beoordeling toe.

Er zijn geen dieren gebruikt. Dit is gebeurd om bedrijfsstrategische redenen. Deze verklaring is in het beeld van de DEC voldoende.

4. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor de toekomstige beoordeling van vergelijkbare projecten door de DEC?

Er is geen sprake van leerpunten met betrekking tot toekomstige beoordeling. De DEC zou het project in de toekomst op dezelfde wijze beoordelen. Dat de organisatie zou stoppen met het doen van dierproeven was onvoorzien.

5. Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor het ontwerp van vergelijkbare projecten door de aanvrager?

Er is geen sprake van leerpunten met betrekking het ontwerp van vergelijkbare projecten, doordat het project niet is uitgevoerd.

NB: De DEC wil de CCD meegeven dat er aandacht nodig is voor de procedure van beoordeling achteraf wanneer er al geen sprake meer is van een vergunninghouder, noch van een IVD.



Centrale Commissie Dierproeven

>Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

10.2 .e. eng

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD10.2 .e. eng 20172364

Uw referentie

Bijlagen

Datum 8 mei 2019

Betreft Terugkoppeling Beoordeling Achteraf AVD10.2 .e. eng 20172364

Geachte heer/mevrouw,

Wij hebben op 17 december 2018 de beoordeling achteraf formulieren ontvangen van "In vivo research involving mouse tumor models for the development of and improvement of anti-cancer immunotherapies." met aanvraagnummer AVD10.2 .e. eng 20172364, waarvoor op 17 juli 2017 een vergunning is afgegeven.

Terugkoppeling beoordeling achteraf

Wij hebben uw beoordeling achteraf formulieren besproken. De beoordeling achteraf voorwaarde was door de CCD opgelegd omdat van de 6600 aangevraagde muizen 1% ernstig ongerief zou kunnen ondervinden door tumoren.

Voor de CCD is voldoende beschreven dat er van evaluatie en mogelijke aandachtspunten geen sprake is omdat er geen dieren zijn gebruikt voor dit project.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf

- Dit formulier gebruikt u om uw Niet-Technische Samenvatting na afloop van het project aan te vullen
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

- 1 Algemene gegevens**
- 1.1 Titel van het project Bijdragen aan de bepaling van effecten van kustbeheer op Zwarte zee-eenden in de Nederlandse kustwateren

- 2 Gebruik dieren**
- 2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt? Zwarte zee-eend
- 2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt? 21
- 2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?
- Matig: dit geldt voor 86% van alle betrokken dieren.
- Ernstig ongerief: 14 % van alle betrokken dieren
- Dit wijkt niet af van het vooraf ingeschatte cumulatieve ongerief

- 3 Opbrengsten**
- 3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?
- De Zwarte zee-eend wordt mogelijk negatief beïnvloed door menselijke activiteiten op zee zoals kustbeheer. Op dit moment ontbreekt echter de juiste informatie om effecten goed in te schatten, terwijl dit wettelijk wel wordt vereist. Ook ontbreekt dus de kennis om de soort goed te kunnen beschermen, wat het ultieme doel is van de wet.
- De onderhavige studie beoogde essentiële gegevens op te leveren om deze kennis lacune te vullen. Het gaat om empirische kennis over verspreiding in ruimte en tijd, tijdsbesteding, gedrag en verblijftijden van Zwarte zee-eenden.
- Het project is na 3 jaar voortijdig stopgezet, omdat het vangen van dieren in de huidige context te gecompliceerd bleek. De uiteindelijk behaalde steekproefomvang was daardoor niet optimaal om variatie tussen dieren betrouwbaar te kunnen relateren aan belangrijke factoren als leeftijd, sexe en jaar.
- Er is niettemin daadwerkelijk veldinformatie verzameld die essentieel is voor het maken van beoordelingen over effect van menselijke activiteiten in de kustzone op de aantallen Zwarte zee eenden. We

hebben nu gegevens over verspreiding in ruimte en tijd, gedrag en verblijftijden van Zwarte zee-eenden in de Nederlandse kustzone. Er is aanzienlijke individuele variatie tussen dieren. Ook is er meer inzicht in de internationale context. Op basis van de verkregen informatie kunnen conclusies worden getrokken over het gedrag van Zwarte zee-eenden binnen de overwintergebieden en over de migratieroutes van de soort. Ook kon worden geconcludeerd dat de toegepaste methode effectief was. Hiermee werd een eerste stap gezet in het bereiken van de directe doelen van het project.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Nee, voor onderzoek naar de ecologie van de Zwarte zee-eend blijft werken met wilde Zwarte zee-eenden de beste methode. De vooraf ingeschatte benodigde aantallen (75 dieren) zijn reëel. De monitoring van het welzijn van de dieren in de periode vanaf vangen tot loslaten is voldoende gebleken.

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

Andere opmerkingen



Advies aan CCD

Datum 18 februari 2021

Betreft Advies Secretariaat over Beoordeling achteraf AVD20172964-BA

Instelling: 10.2 .e. en g
Onderzoeker: 10.2 .e. en g
Project: Spatial and temporal variation in the use of the Dutch North Sea Coast by the Common scoter
Aanvraagnummer: AVD20172964-BA
Betreft: Beoordeling achteraf
Categorieën:
Datum Beoordeling achteraf: 31 oktober 2023

1 Proces

De aanvrager heeft aangegeven het project voortijdig te stoppen omdat het vangen van de dieren tijdrovender bleek dan voorzien.

De aanvrager is nog gevraagd de ongeriefsclassificatie in de NTS (100% matig) en het formulier beoordeling achteraf (n=18 matig, n=3 ernstig) met elkaar in overeenstemming te brengen.

Op de begeleidende brief spreekt de aanvrager van 23 dieren. De aanvrager is gevraagd te bevestigen wat het correcte aantal dieren is.

De vergunning omvatte de volgende Bijlagen Dierproeven (inclusief alle wijzigingen):

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
------------	-----------------	---------------	----------

Vanwege ernstig ongerief voor een deel van de dieren.

2 Bijzonderheden oorspronkelijke aanvraag

Aan de basis van deze projectaanvraag liggen duidelijke onderzoeksoopdrachten van [redacted] in het kader van Natura2000. De aanvraag bevat een duidelijke beschrijving van de achtergronden plan van aanpak voor de dierproeven. Met de beschreven diersoort in combinatie met de gekozen zenders is nog niet veel ervaring, maar het project kent een gefaseerde opzet waardoor dierenwelzijn en een goede monitoring is geborgd.

De ongeriefinschatting houdt rekening met een 'worst case' scenario in geval de dieren niet goed op de zenders reageren. De beschreven HEP gelden alleen

voor de momenten waarbij de dieren in handen zijn, zoals bij het vangen en de implantatie van de zenders. Omdat de dieren daarna worden vrijgelaten is het realistisch om eventuele onvoorziene mortaliteit als gevolg van de zender als ernstig in te schatten omdat dan niet meer ingegrepen kan worden.

3 DEC advies

DEC-advies	<p>Citaten</p> <p>C2: De aanvrager heeft in het formulier 'beoordeling achteraf' aangegeven dat tijdens het pilot-gedeelte van de studie bepaald kon worden dat de toegepaste methode effectief was en dat er naar zijn mening conclusies kunnen worden getrokken uit de beperkte dataset over het gedrag van zwarte zee-eenden binnen de overwinteringsgebieden en de migratieroutes. Hiermee werden de directe doelen van het project bereikt. In de NTS wordt aangegeven dat er een eerste stap is gezet naar het behalen van de directe doelen. Naar mening van de DEC [REDACTED] lijkt dat laatste inderdaad het geval: de doelstellingen zijn (ten hoogste) deels gehaald. Zoals ook door de aanvrager aangegeven zijn de aantallen nog niet optimaal voor betrouwbare statistische analyse, omdat de sample size erg klein is. Waarom de doelstellingen deels gehaald zijn wordt goed verklaard (zie B1).</p> <p>C4: In de beoordeling van deze aanvraag heeft de DEC [REDACTED] juist de methodiek van het vangen en daarmee samenhangende ongerief, en haalbaarheid scherp bevestigd. Het lijkt zaak om ook bij toekomstige (vergelijkbare) projecten hier alert op te blijven.</p> <p>C5: De aanvrager geeft hierover zelf aan dat, in dit type ecologisch onderzoek op zee, omstandigheden zoals het weer en bootbeschikbaarheid een grote rol spelen in het behalen van de doelen. De DEC [REDACTED] onderschrijft dat haalbaarheid een belangrijk punt is geweest bij dit project. Daarbij speelt mee dat andere methoden voor het vangen en zenderen van zwarte zee-eenden niet voorhanden zijn.</p>
-------------------	--

4 Bijzonderheden in de Beoordeling Achteraf

5 Leerpunten voor de CCD

In de aanvraag was al beschreven dat op meerdere momenten geëvalueerd zou worden of vangen van meer dieren nodig/wenselijk was voor het beantwoorden van de onderzoeksvraagstellingen.

Het lijkt zaak om bij beoordeling van dit soort projecten, de methodiek van

het vangen en daarmee samenhangende ongerief, en haalbaarheid scherp te hebben.

6 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
-----------------------------	--

Het DEC advies is volledig en goed onderbouwd.	
--	--

7 Terugkoppeling aan de aanvrager

De terugkoppeling is voldoende.

Format DEC-advies: Beoordeling achteraf

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AV^{10.2 .e. en g}20172964
2. Titel van het project: **Contributing vital information to the assessment of the effects of coastal zone management on Common scoters in Dutch coastal waters**
3. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC^{10.2 .e. en g}
 - telefoonnummer contactpersoon: 10.2 .e. en g
 - 10.2 .e. en g
 - e-mailadres contactpersoon: 10.2 .e. en g

1. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **07-12-2020**
 - dossier compleet: **07-12-2020**
 - in vergadering besproken: **10-12-2020**
 - anderszins behandeld: **n.v.t.**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **n.v.t.**
 - aanpassing dossier: **n.v.t.**
 - advies aan CCD: **21-12-2020**

1. Geef aan of de door de aanvrager verstrekte informatie voor de beoordeling achteraf is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De IvD heeft aangegeven dat deze beoordeling achteraf met de IvD is afgestemd.

2. Eventueel horen van aanvrager **n.v.t.**
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf

1. Correspondentie met de aanvrager **n.v.t.**
 - Datum
 - Gestelde vraag/vragen
 - Datum antwoord
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de antwoorden in het formulier Beoordeling achteraf

1. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek

- Datum expert advies
- Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is alle voor de beoordeling van dit project benodigde informatie aanwezig en voldoende navolgbaar? Licht uw beoordeling toe.

Dit project beoogde vast te stellen wat de effecten waren van verstoring ten gevolge van kustbeheer-activiteiten op de verspreiding, gedrag en verblijftijd van zwarte zee-eenden in de Nederlandse kustwateren. Hiertoe werden zwarte zee-eenden (op zee) gevangen, voorzien van een zender, waarna ze weer losgelaten werden. De aanvrager heeft aangegeven dat het project gestopt is omdat de pogingen om zwarte zee-eenden op open zee te vangen niet tot de eerder verwachte aantallen heeft geleid. Verder is gemeld hoeveel dieren er wel gevangen zijn en wat het ongerief hierbij was: bij 14% van de dieren was er sprake van vroegtijdig (binnen 2 weken na vangen) letsel of mortaliteit. Conform de beschrijving van het ongerief in de aanvraag was er bij deze dieren dus sprake van ernstig ongerief. Op basis van bovenstaande is de DEC [REDACTED] van mening dat alle benodigde informatie voor een 'beoordeling achteraf' aanwezig is en navolgbaar is. Hierbij wil de DEC [REDACTED] nog wel opmerken dat de door de aanvrager genoemde aantallen niet consistent zijn en (minimaal) verschillen tussen begeleidende brief (totaal 23 dieren), formulier 'beoordeling achteraf' (onderdeel 2.1: totaal 21 dieren; onderdeel 2.2: totaal 22 dieren) en NTS (totaal 21 dieren).

2. Zijn de doelstellingen van het project behaald? Indien dit niet (volledig) het geval is, beoordeel dan of het niet behalen van de doelstellingen voldoende is verklaard. Licht uw beoordeling toe.

De aanvrager heeft in het formulier 'beoordeling achteraf' aangegeven dat tijdens het pilot-gedeelte van de studie bepaald kon worden dat de toegepaste methode effectief was en dat er naar zijn mening conclusies kunnen worden getrokken uit de beperkte dataset over het gedrag van zwarte zee-eenden binnen de overwinteringsgebieden en de migratieroutes. Hiermee werden de directe doelen van het project bereikt. In de NTS wordt aangegeven dat er een eerste stap is gezet naar het behalen van de directe doelen. Naar mening van de DEC [REDACTED] lijkt dat laatste inderdaad het geval: de doelstellingen zijn (ten hoogste) deels gehaald. Zoals ook door de aanvrager aangegeven zijn de aantallen nog niet optimaal voor betrouwbare statistische analyse, omdat de sample size erg klein is. Waarom de doelstellingen deels gehaald zijn wordt goed verklaard (zie B1).

3. Indien het werkelijke aantal gebruikte dieren of de mate van ongerief afwijkt van de aanvraag (eventueel na wijzigingen), beoordeel of de benoemde verschillen voldoende zijn verklaard, verdedigbaar zijn en of onnodig diergebruik vermeden is. Licht uw beoordeling toe.

Het werkelijke aantal gebruikte dieren wijkt af: er zijn minder dieren gebruikt (zie B1). Het percentage dieren met ernstig ongerief (14%) is lager gebleken dan de 'worst scenario' verwachting zoals beschreven in

de aanvraag (25%). De in de aanvraag genoemde percentages lijken dus reëel.

- 4 Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor de toekomstige beoordeling van vergelijkbare projecten door de DEC?

In de beoordeling van deze aanvraag heeft de DEC juist de methodiek van het vangen en daarmee samenhangende ongerief, en haalbaarheid scherp bevestigd. Het lijkt zaak om ook bij toekomstige (vergelijkbare) projecten hier alert op te blijven.

- 5 Wat zijn de belangrijkste leerpunten voor het ontwerp van vergelijkbare projecten door de aanvrager?

De aanvrager geeft hierover zelf aan dat, in dit type ecologisch onderzoek op zee, omstandigheden zoals het weer en bootbeschikbaarheid een grote rol spelen in het behalen van de doelen. De DEC onderschrijft dat haalbaarheid een belangrijk punt is geweest bij dit project. Daarbij speelt mee dat andere methoden voor het vangen en zenderen van zwarte zee-eenden niet voorhanden zijn.

- 6 Is de aanvulling op de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van de beoordeling achteraf van het project en begrijpelijk geformuleerd?

Naar mening van de DEC is dit het geval.



Formulier

Beoordeling achteraf

(Versie 11 juli 2018)

- Dit formulier gebruikt u om uw beoordeling achteraf te schrijven.
- Gebruik bij het invullen van dit formulier de Toelichting op het formulier 'Beoordeling achteraf'.
- Meer informatie over de beoordeling achteraf vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.

1 Algemene gegevens

1.1 Vul het AVD nummer in. AVD **10.2.e.eng** 20172964

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder in. Naam instelling of organisatie **10.2.e.eng**

E-mailadres contactpersoon **10.2.e.eng**
(Optioneel)
e-mailadres
Instantie voor
Dierenwelzijn

1.3 Vul hier de gegevens van de verantwoordelijk onderzoeker in. Titel, voorletters en achternaam **10.2.e.eng**

Telefoonnummer **10.2.e.eng**

E-mailadres **10.2.e.eng**

1.1 Vul de titel van het project in. Zenderonderzoek aan Zwarte zee-eenden

2 Gebruik dieren

2.1 Geef per bijlage en per diersoort aan hoeveel dieren u heeft gebruikt. **Bijlage Beschrijving dierproeven, volgnummer 1: Catching and providing 15 Common scoters with a satellite transmitter:**

-Indien niet alle aangevraagde diersoorten gebruikt zijn, licht dit toe.
-Indien dit afwijkt van het aantal dieren in de vergunning, verklaar het verschil.

Aantal dieren:
2017:7 Zwarte zee-eenden
2018:8 Zwarte zee-eenden
2019:6 Zwarte zee-eenden

Dit aantal is kleiner dan het aantal in de vergunning. Dit heeft te maken met het feit dat het vangen van de dieren tijdrovender bleek dan voorzien. Om die reden is besloten om in 2020 en 2021 geen dieren meer te vangen.

- 2.2 Geef per bijlage en per diersoort aan: het aantal dieren dat terminaal, licht, matig of ernstig ongerief heeft ondergaan.
-Indien dit afwijkt van het vooraf ingeschatte cumulatieve ongerief, verklaar het verschil.
- 3 dieren voortijdig dood gegaan; 2 binnen twee weken na implantatie, 1 dier 5 maanden na implantatie zender; matig ongerief
18 dieren: levend tot falen van zender; matig ongerief
- Dit wijkt dit niet af van het vooraf ingeschatte cumulatieve ongerief (matig).

3 De 3V's

- 3.1 Vervanging
Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor vervanging naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
-Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Nee, voor onderzoek naar de ecologie van de Zwarte zee-eend blijft werken met wilde Zwarte zee-eenden de beste methode.
- 3.2 Vermindering
Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere vermindering naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Was het vooraf ingeschatte aantal dieren per proefgroep optimaal voor betrouwbare statistische analyse?
- Nee. Aantallen zijn nog niet optimaal voor betrouwbare statistische analyse, omdat de sample size erg klein is. Het vangen van meer dieren bleek in de huidige context zo gecompliceerd dat is besloten het project stop te zetten. Op basis van de resultaten van het project zal een publicatie worden opgesteld.
- 3.3 Verfijning
- Zijn er tijdens het project voor het project relevante mogelijkheden voor verdere verfijning naar voren gekomen?
- Zo ja, welke?
- Zo ja, in hoeverre heeft u deze kunnen toepassen in het project?
- Zo ja, in hoeverre zijn deze mogelijkheden relevant voor toekomstig onderzoek?
- Is de monitoring van het dierenwelzijn adequaat gebleken?
- Kunnen de criteria voor humane eindpunten
- Nee. De monitoring van de het welzijn van de dieren in de periode vanaf vangen tot loslaten is voldoende gebleken. Tijdens het vangen en het implanteren van de zenders hebben zich geen situaties voorgedaan waarbij het toepassen van een humaan eindpunt werd overwogen.