



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

TNO

Postbus 96800
2509 JE DEN HAAG

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
Info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD501002016583

Uw referentie

Bijlagen
1

Datum 1 augustus 2016
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 6 juni 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Exposure to chemical threats: Medical interventions, toxicology and safety" met aanvraagnummer AVD501002016583. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. Dit betreft twee specifieke en twee algemene voorwaarden. De eerste specifieke voorwaarde betreft een opschortende voorwaarde voor het uitvoeren van de dierproeven zoals beschreven in bijlage 3.4.4.4.

De dierproeven zoals beschreven in bijlage 3.4.4.4. bevatten een aantal onzekerheden welke pas invulling kunnen krijgen na het uitvoeren van de dierproeven uit de bijlagen 3.4.4.1 t/m 3.4.4.3. De onzekerheden betreffen keuzes voor de proefopzet, het aantal dieren en mogelijk includeren van een aantal reserve dieren en de ongeriefclassificatie.

Gezien de complexiteit van deze aanvraag en het aantal onzekerheden welke een impact hebben op het aantal dieren en het ongerief in bijlage 3.4.4.4 verbindt de CCD een opschortende voorwaarde aan de vergunning.

Deze voorwaarde bestaat hieruit dat voor aanvang van de dierproeven uit bijlage 3.4.4.4 de proefopzet middels een wijziging wordt voorgelegd aan de CCD. De dierproeven kunnen pas worden uitgevoerd na instemming van de CCD.

De tweede specifieke voorwaarde betreft een driemaandelijke terugkoppeling om overzicht te houden met welk type stoffen en welk aantal dieren er onder deze vergunning wordt gewerkt. Deze voorwaarde wordt gesteld bij projectvergunningaanvragen welke in opdracht worden uitgevoerd en waar ten tijde van de besluitvorming derhalve details ontbreken.

Deze terugkoppeling wordt gedaan nadat een dierproef is uitgevoerd en bevat informatie over het type stoffen dat getest is, het aantal dieren en het geleden ongerief.

De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Exposure to chemical threats: Medical interventions, toxicology and safety" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 augustus 2016 tot en met 31 juli 2021. Dit is conform uw aanvraag.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1, lid 1d en lid 3, in de wet. Meer informatie over de eisen bij een beoordeling achteraf vindt u in de bijlage.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-TNO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 26 mei 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

In aanvulling op het DEC-advies stelt de CCD twee specifieke en twee algemene voorwaarden. De voorwaarden staan in de vergunning beschreven. Voor het overige nemen wij het advies van de DEC over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Bezwaar

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

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

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

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

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

Meer informatie

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

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



[Redacted]
piv Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

- Hiervan deel uitmakend:
- DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: TNO
Adres: Postbus 96800
Postcode en woonplaats: 2509 JE Den Haag
Deelnemersnummer: 50100

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 augustus 2016 tot en met 31 juli 2021, voor het project "Exposure to chemical threats: Medical interventions, toxicology and safety" met aanvraagnummer AVD501002016583, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-TNO. Hierbij is gedeeltelijk afgeweken van het DEC-advies omdat er twee specifieke voorwaarden aan de vergunning zijn verbonden. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 6 juni 2016
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 6 juni 2016;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 6 juni 2016;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie dd 26 mei 2016, ontvangen op 6 juni 2016:

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Bijlage 3.4.4.1: Models for exposure to highly toxic chemicals	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	60	60% Terminaal 40% Matig
Bijlage 3.4.4.1: Models for exposure to highly toxic chemicals	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	200	10% Terminaal 50% Matig 40% Ernstig
Bijlage 3.4.4.1: Models for exposure to highly toxic chemicals	Cavia's (<i>Cavia porcellus</i>)	200	10% Terminaal 50% Matig 40% Ernstig
Bijlage 3.4.4.1: Models for exposure to highly toxic chemicals	Minipig	80	50 % Terminaal 30 % Matig 20% Ernstig
Bijlage 3.4.4.2: Characterization of drug responses, including pharmacokinetics	Muizen (<i>Mus musculus</i>)	40	100 % Matig
Bijlage 3.4.4.2: Characterization of drug responses, including pharmacokinetics	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>)	100	100 % Matig
Bijlage 3.4.4.2: Characterization of drug responses, including pharmacokinetics	Cavia's (<i>Cavia porcellus</i>)	80	100 % Matig

Naam dierproef	Diersoort	Aantal	Naam dierproef
Bijlage 3.4.4.2: Characterization of drug responses, including pharmacokinetics	Minipig	60	100 % Matig
Bijlage 3.4.4.3: Determination of treatment efficacy of drugs against the effects of exposure to highly toxic chemicals	Muizen (Mus musculus)	90	60% Terminaal 40% Matig
Bijlage 3.4.4.3: Determination of treatment efficacy of drugs against the effects of exposure to highly toxic chemicals	Ratten (Rattus norvegicus)	400	10 % Terminaal 40 % Matig 50 % Ernstig
Bijlage 3.4.4.3: Determination of treatment efficacy of drugs against the effects of exposure to highly toxic chemicals	Cavia's (Cavia porcellus)	300	10 % Terminaal 40 % Matig 50 % Ernstig
Bijlage 3.4.4.3: Determination of treatment efficacy of drugs against the effects of exposure to highly toxic chemicals	Minipig	120	20 % Terminaal 30 % Matig 50 % Ernstig
Bijlage 3.4.4.4: Long term effects of exposure to highly toxic chemicals and treatment	Muizen (Mus musculus)	40	40 % Licht 60 % Matig 10 % Ernstig
Bijlage 3.4.4.4: Long term effects of exposure to highly toxic chemicals and treatment	Ratten (Rattus norvegicus)	400	80 % Matig 20 % Ernstig
Bijlage 3.4.4.4: Long term effects of exposure to highly toxic chemicals and treatment	Cavia's (Cavia porcellus)	200	80 % Matig 20 % Ernstig

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wod zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

Iedere 3 maanden, ingaande vanaf de startdatum van de vergunning, koppelt de aanvrager aan de CCD terug welk type dierproef/ welke diersoort/ wijze van uitvoering/ geleden ongerief en type stof is getest onder deze vergunning. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken. Wanneer aanvrager overtuigend en onbetwistbaar kan aantonen dat er geen gegevens over de geteste stof kunnen worden vrijgegeven omdat de opdrachtgever deze als vertrouwelijke informatie heeft geclassificeerd kan de aanvrager deze informatie buiten de rapportage houden.

De dierproeven uit bijlage 3.4.4.4. mogen slechts worden uitgevoerd wanneer de proefopzet, het aantal dieren en reservedieren, en het te verwachten ongerief middels een wijzigingsaanvraag aan de CCD zijn voorgelegd en er instemming van de CCD is verkregen.

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IVD.

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 overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij de ongerief classificatie Ernstig van toepassing is en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling achteraf zal uiterlijk 1 juli 2022 plaatsvinden.

Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt

gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

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

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

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden. In dit project worden dierproeven toegepast waarbij die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van een beoordeling achteraf.

Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2022 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst van de dierproeven conform de vergunning waren.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer:
2. Titel van het project: Exposure to chemical threats: Medical interventions, toxicology and safety.
3. Titel van de NTS: Blootstelling aan zeer giftige stoffen: Medische tegenmaatregelen, toxicologie en veiligheid.
4. Type aanvraag:
 - X nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam **DEC-TNO (Animal Ethics Committee TNO)**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon: organisatie-kvl-dec@tno.nl
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - X ontvangen door DEC 7-4-2016
 - aanvraag compleet NVT
 - x in vergadering besproken op 14-4-2016 en 12-5-2016
 - anderszins behandeld
 - X termijnonderbreking(en) van 21-4-2016 tot 3-5-2016; 17-5-2016 tot 19-5-2016
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermin met maximaal 15 werkdagen NVT
 - X aanpassing aanvraag versie nummer 3
 - X advies aan CCD 26-05-2016
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum nvt
 - Plaats **nvt**
 - Aantal aanwezige DEC-leden **nvt**
 - Aanwezige (namens) aanvrager **nvt**
 - Strekking van de vraag / vragen:

- Strekking van het (de) antwoord(en)
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
nvt

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum **21-4-2016 en 17-5-2016**
- Strekking van de vraag / vragen

These questions have been posed to the applicant by email. Answers where given by email and changes were made to the proposal. The scope of the questions and the scope of the answers:

1. Het doel voor deze aanvraag is de DEC niet helemaal helder
Niet geheel duidelijk is, of de reikwijdte van de aanvraag ook het toegepaste onderzoek met betrekking tot chemische strijdmiddelen beslaat.

We have included the general applied research questions more explicitly now

2. Betreft het onderzoek alleen de volgende 2 situaties: onopzettelijke en opzettelijke calamiteiten.

Yes, in low and high exposure levels.

3. Worden bij CBRN bestaande modellen opnieuw gevalideerd zodat er onder GLP gewerkt kan worden? Wie bepaalt de criteria voor een gevalideerd model?

No. The term validation is unclear, we have changed it to "qualified"; as this better reflects what is intended. GLP is a well-established and relevant system for ensuring data quality and integrity. In high containment facilities, that might be required in certain parts of the project, GLP conduct is an example for verification of quality and integrity of the data.

4. kunt u ons inzicht geven in hoe de keuze voor een te testen stof (zowel 'challenge' als tegenmaatregel) tot stand komt? Benoem hierbij ook wanneer informatie een hoge mate van geheimhouding betreft en hoe geborgd wordt dat de noodzakelijkheid van een dierproef ook in die gevallen goed navolgbaar is.

The applicant has added information to the proposal.

5. Het ongerief bij de dieren is voor de DEC niet helder

Bij het afwegen is het voor de DEC essentieel om inzicht te hebben in de mate van ongerief. De te kiezen species is daarbij belangrijk. We verwachten meer inzicht in de keuze van Species.

The strategy to choose any animal model will be described in line with question 4.

Alle bijlagen:

6. Wordt het meten van de temperatuur van de dieren ook in overweging genomen? Zou dit bruikbaar kunnen zijn om de humane eindpunten scherp te stellen?

Temperature could be a parameter when using telemetry (or using an alternate subcutaneous small implant), but the other telemetrical parameters EEG and ECG are much more sensitive to determine humane endpoints.

7. Om meer inzicht te hebben in het ongerief heeft de DEC informatie nodig over welke handelingen op welke dieren worden uitgevoerd. Doet u bijvoorbeeld alle operaties ook in de minipig (terminaal, survival) en wordt ook de cavia in de morris water maze getest?

This is now included in line with q. 6 in this part.

8. Om inzicht te kunnen krijgen in de achtergronden van de aantallen dieren zou de DEC een overzichtelijker en completer beeld willen krijgen van de beoogde statistische methoden, zoals: a) wat zijn belangrijke parameters en wat moet de grootte van het effect zijn dat statistisch onderscheiden moet kunnen worden, b) hoe worden groepen vergeleken en c) hoe worden dieraantallen geschat voor een dose range finding studie.

The numbers between species in principle do not differ, in line with the response to q.5 in the previous part, in which discomfort is not different between species. There could be a difference between animal numbers between species, if methodological differences or parameters are different.

9. De DEC vraagt zich af om inzicht te krijgen in het ongerief: worden er diersoorten gebruikt die een fenotype hebben dat inherent ongerief veroorzaakt?

No.

10. Onderbouwing van sexe.

The use of one or both sexes will be part of the reasoning as described for q. 4.

11. Om inzicht te hebben in het geheel aan ongerief aan de dieren heeft de DEC behoefte aan een volledige opsomming van alle mogelijke handelingen en gebeurtenissen aan dieren met het daarbij ingeschatte ongerief.

Tables have been included per appendix, in line with q.2 of this part.

Appendix 1

12. Hoe verschilt dit onderzoek van acuut regulatorisch onderzoek

This research is not regulatory.

13. Bij gebruik van grote diersoorten in deze fase: is er uitsluitend sprake van regulatorisch onderzoek voor grote diersoorten?

No, no regulatory Tox research will be conducted in this project. It has been completely removed.

Appendix 2

14. Het is niet geheel duidelijk of er alleen sprake is van regulatorische PK studies

No regulatory studies will be employed in this project. Toxicity of a drug to be tested should already be known, only pharmacokinetic and pharmacodynamic data is of interest here.

15. Er staat wettelijk verplichte informatie genoemd in onderdeel F.

This information has been removed, and specific information on deviations from standards are described.

16. Het is de DEC niet duidelijk of het trainen van personeel ook onder deze koepel valt. (Onderdeel I) indien dit het geval is dan helder beschrijven, zo niet dan verwijzen naar een andere vergunning of DEC goedkeuring.

Training of personnel is covered in a separate project. This has been added to the general project.

Appendix 3

17. In deze appendix lijken de 'challenge' en toedieningsroutes niet in overeenkomst met de modelvalidatie in appendix 1. Kunt u uitleggen wat daar de rationale achter is?

Intramuscular is added in this appendix to align both appendices.

18. De DEC krijgt een goed beeld van de proeven met het voorbeeld en begrijpt dat deze indeling van groepen en aantallen dieren slechts een voorbeeld is. Toch een vraag bij deze opzet. Waarom is groep 5 nodig? Is het niet logischer om een groep mee te nemen die niet 'gechallenged' wordt, maar wel een behandeling (bijv. hoogste dosis) krijgt? Dit aangezien we verwachten dat per dier nul metingen gedaan kunnen worden van de fysiologische parameters.

Such a group would be covered in experiments pertaining appendix 2. Furthermore, group 5 is included because when measuring physiology, it is valuable to address to what extent sham handling affects for example heart rate or respiration.

19. U beschrijft dat in het kader van de animal rule, fase III klinische studies worden vervangen dmv het gebruik van een gekwalificeerd diermodel. Hoe streeft u in de laatste fase van de dierstudies, de fase waarna de drugs worden goedgekeurd, naar het werken met modellen (sexe, maar ook leeftijd, species) waarbij translatie zo nauwkeurig mogelijk geborgd is.

In case a drug will have proceeded to Phase III, but no human studies can be conducted, much data is already available from a large body of animal studies, human clinical safety studies, and in vitro data, providing multiple species information that can be used for translation, for example from PK/PD and TK/TD profiles (information that is required to

qualify a model). An important aspect here is that although PK can vary among species, ultimately the plasma levels of a drug or chemical agent determine whether an effect (dynamic) is observed. Such information is required before entering a drug approval phase. A similar plasma level should induce a similar effect, and not as such the dose. This is also the cases for gender- and age differences, where the differences in this field of study, and then in particular for the drugs, the PK can differ.

- Datum antwoord **3-5-2016 en 19-5 2016**
- Strekking van het (de) antwoord(en)
See blue text above.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag **Yes**

20. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **NVT**

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een **nieuwe aanvraag**
3. De DEC is competent om hierover te adviseren **Ja**
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering.

All members that have taken part in the advice were impartial and independent concerning this project

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

- X uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
wettelijk vereist
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(en) is / zijn in
overeenstemming met de hoofddoelstelling(en)
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als
een essentieel belang.

The purpose of this project application is the research on chemical countermeasures for exposure to chemical threats. This research leads to medical interventions, toxicological information and safety information. The unauthorized use of chemicals (classic warfare agents and toxic industrial chemicals) as a weapon is perceived by the DEC TNO as realistic. The scenario of a catastrophic incident in a chemical plant or production setting seems realistic as well and DEC TNO subscribes the need for information of the effects of such exposures. This research is necessary because such information is not included in general safety legislation for the production of chemicals. The actual possibility of a chemical threat leads us to conclude that the importance of this project application is essential. There is an essential need for animal models for studies on the development and qualification of chemical countermeasures. The DEC TNO has asked the investigator to more prominently clarify the goal (questions 1, 2, 12-16) and the DEC TNO has asked questions on the development of accepted animal models in the project application (question 3). The answers and the modification of the project application clarified the purpose to DEC TNO.

DEC TNO has had extensive discussions on the interests and values involved. The beneficiary parties for this research and the trials described are primarily forensic staff, safety personnel and medical staff

(soldiers, civilians and doctors in charge of cleaning a site and handling casualties and bodies after an exposure). However, also (professional) soldiers, product plant workers and civilians might be subject to a chemical threat and in need of suitable countermeasures. The weight of their interest lays in their health and survival. The DEC TNO subscribed the essential importance of the aim described in this application.

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project

The investigators have given ample information on the strategy concerning the experimental approach how to reach their goals within this application. This information is depicted in schemes and text (questions 4, 5, 19). To the DEC's opinion the researchers have extensive expertise and the essential facilities to achieve the project objectives with the strategy/ approach as described. At this stage precise research questions cannot be given. However the DEC TNO is convinced by the scheme now added in 3.4.2 that the applicant will take the right decisions concerning the animal experiments within this project. Additionally the scheme will enable the Animal Welfare Body to check each step per experiment. The DEC has estimated, based on the project application, that the body of work concerning the research on chemical countermeasures will entail multiple years. To achieve translatable information based on the FDA Animal Rule the five year period which has been applied for seems appropriate. The DEC TNO has extensively discussed the strategy concerning the choice of animal species, sex, age and other specifications and finds that this strategy is well described in appendix 1.

5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd

No

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd

The DEC TNO has extensively discussed the discomfort of the animals included in the studies (questions 7,9,11). The discomfort of the animals is in most cases cumulative and consists of the effects of procedures, of countermeasures and of the agents used as a chemical threat. Although the experiments concerning of chemical threat agents seem all to induce severe discomfort, the DEC TNO wants to add nuance to this impression. We know by first hand and on the basis of the advice of the Animal Welfare Body, that lethal doses of these agents will lead often to a quick state of unconsciousness in the animals. Severe discomfort will thus be the result of sub lethal or not directly lethal exposures of agents or the result of not totally effective countermeasures on the short or long term.

The discomfort levels range from mild discomfort to severe discomfort. Additionally some of the animals will undergo a non-recovery experiment. As estimated by the investigator most animals will experience moderate discomfort (~70%). Since this work is not new for this committee we support the estimates of the researcher. The different tables in the appendices helped us in getting insight in the discomfort per procedure, the cumulative discomfort and the discomfort divided per animal species.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. **No**

Members of the committee have discussed the setting of these animal experiments. Within the strategy the choice for a certain animal

model is based on the fact that the information cannot be gained using non-animal alternatives. Additionally, one of the main objectives of this project application is to qualify animal models for the development and testing of medical countermeasures. Taking this even further these animal models, once qualified, replace phase III clinical testing as described by the FDA Animal Rule. In that case they are an accepted alternative to the testing on humans. Because these types of experiments cannot be done in humans.

8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt.

The DEC TNO has discussed the numbers of animals as applied for by the investigators. Divided over 4 appendices the researchers apply for 230 mice, 1100 rats, 780 guinea pigs and 260 minipigs. To get more insight in the statistical strategies, the DEC has asked for clarification on strategy in question 8 and explanation by adding an example setup in question 18. With this information and the additional information as presented in the schemes and strategy, the DEC TNO is led to the conclusion that the researchers have cautiously calculated the numbers of animals needed per study. Using the number of animals applied for, the experiments lead to the maximum of information using the minimal number of animals. Additionally, the sensible combination of state of the art techniques enables researchers to combine research questions in order to get as much information as possible from the animals. The number of studies as depicted in the NTS reflects the strategy and seems realistic. Finally the DEC TNO also took into account that animals will only be used when there are specific and detailed research questions from the

field. Knowing this, the numbers reflect an absolute maximum scenario.

9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten

The DEC TNO is of the opinion that the project application complies with the requirements for the refinement of animal experimentation. We paid attention to the Humane Endpoints and asked the researchers to elaborate on one detail (question 8). On the basis of this answer and of the use of consensus documents on good practice of animal testing within this project application, the DEC TNO concludes that this project meets the requirements for maximum refinement.

10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd

The NTS is a good representation of the project.

D. Ethische afweging

De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren (niet), de schade in de vorm van lijden, pijn en angst bij dit aantal dieren wordt (niet) gerechtvaardigd door het verwachte resultaat. Het is uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord en het is waarschijnlijk dat de doeleinden worden gehaald. Op termijn kan het project (geen) voordelen opleveren voor mens, dier of milieu

The DEC TNO acknowledges the sensitive character of the combination of chemical warfare and animal experiments in the public debate. For the DEC TNO it is crucial that this project does not cover the

development of such weapons, but only the development of (medical) countermeasures and protection against such weapons. With regret the DEC TNO acknowledges that the threat of chemical weapons is real and medical countermeasures are of essential interest to possible victims. Moreover, the population may also be exposed to these substances outside the context of weapons, for example in chemical accidents.

On the basis of the above stated considerations and those in part C of this advice the DEC TNO members unanimously subscribe the objective to work towards new medical countermeasures using the described strategy. The quality of the research is assured by the well-defined strategies, the extensive application of the three R's and achievability of the goals within the stated time and means. The opinion of the DEC TNO is that the described goal of the experiment outweighs the described discomfort of the animals. All this brings the DEC TNO to the conclusion that the use of 2370 animals in this project is justified.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

- De vaststelling dat het project niet vergunning plichtig is
- De volgende doorslaggevende ethische bezwaren
- De volgende tekortkomingen in de aanvraag

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden

- Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
- Voor de uitvoering van dit project is tevens een ministeriële ontheffing vereist
- X Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden

The DEC TNO advises the CCD to ask for a yearly feedback (in line with the registration) on this project in order to monitor the number and type of animals used, the discomfort and to get more insight into the actual specific research goals of the experiments under this project.

Additionally the DEC TNO suggests the CCD to ask the Animal Welfare Body to make sure that the investigators use of the adequate species, breed, type, gender and age of animals for each specific research question. Thereby taking mechanisms of toxicity, the outcome parameters needed and the drug mechanism into account. However also taking into account that depending on the phase of the project the suitable animals will be used. Using a very unified group of animals for the early phases to reduce variation and using a broader spectrum of animals in the translation and the phase III trials.

X De DEC adviseert de vergunning te verlenen

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus of op een meerderheids-minderheidsstandpunt

The advice of the DEC TNO is unanimous.

