



08 JULI 2015

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

Ja > Vul uw deelnemernummer in 28600 1169
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie	Dopharma Research BV	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	
KvK-nummer	18119381	

1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

Straat en huisnummer	Zalmweg	24
Postbus	205	
Postcode en plaats	4940AE	Raamsdonksveer
IBAN	NL76INGB0658723421	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Dopharma Research BV	

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
Functie	[Redacted]	
Afdeling	[Redacted]	
Telefoonnummer	[Redacted]	
E-mailadres	[Redacted]	

1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
Functie	wetenschappelijk medewerker	
Afdeling	Dopharma research	
Telefoonnummer	[Redacted]	
E-mailadres	[Redacted]	

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 8 - 2015
- Einddatum 1 - 8 - 2020
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Registratie van een niet-steroïdale anti-inflammatorisch geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens.
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Registratie van een geneesmiddel voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute en chronische aandoeningen van spieren en/of skelet bij paarden en varkens.
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC [REDACTED]
- Postadres [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
 Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

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

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

Naam

Functie

Plaats

Raamsdonksveer

Datum

07 - 07 - 2015

Handtekening



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV

Postbus Postbus 205

4940 AE RAAMSDONKVEER



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

www.zbo-ccd.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD286002015169

Bijlagen

2

Datum 08-07-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 8 juli 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD286002015169. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.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.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 28600
Naam instelling of organisatie: Dopharma Research BV
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 18119381
Straat en huisnummer: Zalmweg 24
Postcode en plaats: 4940 AE RAAMSDONKVEER
IBAN: NL76INGB0658723421
Tenaamstelling van het rekeningnummer: Dopharma Research B.V.

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: wetenschappelijk medewerker
Afdeling: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens gemachtigde

BSN: [REDACTED]
Naam: [REDACTED]
Postbus: Postbus 205
Postcode en plaats: 4940 AE RAAMSDONKVEER
Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Nee
Wat mag de gemachtigde doen?
 Een projectvergunning aanvragen
 Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen
 Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning
 Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift
 Alle bovenstaande opties

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?
 Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 augustus 2015
Geplande einddatum: 1 augustus 2020
Titel project: Registratie van een niet-steroïdale anti-inflammatorische geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens
Titel niet-technische samenvatting: Registratie van een geneesmiddel voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute en chronische aandoeningen van spieren en/ of skelet bij paarden en varkens
Naam DEC: [REDACTED]
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: Melding Machtiging
 Originele aanvraagformulier

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Raamsdonksveer
Datum: 7 juli 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV



Postbus Postbus 205
4940 AE RAAMSDONKVEER



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD286002015169

Bijlagen

2

Datum 08-07-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 8 juli 2015

Vervaldatum: 7 augustus 2015

Factuurnummer: 201570169

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD286002015169	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV

Zalmweg 24
4940 AE Raamsdonkveer

**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
AVD286002015169

Uw referentie

Bijlagen

Datum 28 juli 2015

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 08 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Registratie van een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens" met aanvraagnummer AVD286002015169. Uw aanvraag is helaas niet compleet. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Bijlagen

Uw aanvraag gaat niet vergezeld van een projectvoorstel, een niet-technische samenvatting en een beschrijving van de dierproef/ven. Graag ontvangen wij deze verplichte bijlage(n).

Leges

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Zoals in de factuur staat, moeten de leges binnen 30 dagen door ons zijn ontvangen. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hiervoor het formulier dat u bij deze brief krijgt. Wanneer wij de aanvullende informatie niet binnen de gestelde termijn hebben ontvangen, kunnen wij uw aanvraag buiten behandeling stellen.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat uw aanvraag compleet is. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode

van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Datum
28 juli 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD286002015169

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.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag



Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek

Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Voor de Europese registratie van dit diergeneesmiddel kan een verkorte procedure met minder dierproeven worden gevolgd, daarvoor moeten met name bioequivalentie proeven worden uitgevoerd. Hierbij wordt het door ons te registreren nieuwe product middels deze proeven vergeleken met het reeds op de markt zijnde product. Deze proeven moeten voor registratie in de landen van de EU worden uitgevoerd middels de richtlijnen 'Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic studies in target animal species.' EMEA/CVMP/133/99-Final en 'Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, EMA/CVMP/016/00-Rev.2"

Kreupelheid ten gevolge van zowel acute als chronische aandoeningen van het bewegingsapparaat komen zowel bij paarden als bij varkens vaak voor (bij aangedane voeten, pezen, gewrichten of spieren). De behandeling bestaat uit remming van pijn en ontsteking met een middel zoals het preparaat in dit projectplan en, als er mede een infectie is, ook antibiotica. Pijnstillers kunnen ook geïndiceerd zijn bij andere pijnlijke aandoeningen en ontstekingen (bij het paard bijvoorbeeld hoefbevangenheid, bij varkens (zeugen) bijvoorbeeld ontstekingen van baarmoeder en uier).

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

De hoofddoelstelling van dit project is het opleveren van de proefuitkomsten nodig voor de registratie en het op de markt brengen van het eigen product in diverse landen van de EU.

Met betrekking tot de haalbaarheid van de aangegeven doelstellingen binnen de aangevraagde termijn van het project kan gezegd worden dat gezien de kennis en de ervaring van de betrokkenen hieraan niet getwijfeld hoeft te worden.

Ons bedrijf heeft reeds meer dan 25 jaar ervaring m.b.t. de uitvoering van farmacokinetiek (bio equivalentie) proeven met diergeneesmiddelen in doeldiersoorten, m.i.v. varkens en paarden. Er is voor wat betreft het opzetten en uitvoering van studies zoals beschreven in dit project dan ook ruime ervaring aanwezig bij alle betrokkenen.

Het bio farmacologisch laboratorium waar de monsters worden geanalyseerd beschikt over gekwalificeerde personen en methoden en de modernste apparatuur.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Het maatschappelijk belang bestaat hieruit dat door het op de markt brengen van een vergelijkbaar diergeneesmiddel als het reeds bestaande diergeneesmiddel tegen een te verwachten lagere prijs ten opzichte van de originator, dit geneesmiddel beschikbaar wordt voor meer dieren en hiermee het dierwelzijnsbelang van deze diersoorten (paard en varken) bevordert. De (beperkte) dierproeven zijn nodig om te borgen dat het nieuwe preparaat vergelijkbare eigenschappen heeft als het referentiepreparaat. De te bepalen farmacokinetische parameters zijn een maat voor de absorptie uit het maagdarmkanaal, werkzame bloedspiegels van de actieve component, et cetera, gelijkwaardig aan het referentiepreparaat. Door middel van het uitvoeren van een bio equivalentieproef waarbij bewezen wordt dat dit geteste (= te registreren) product (= een geregistreerd diergeneesmiddel voor orale toediening aan paarden en varkens) bio equivalent is aan het reeds op de markt zijnde product kan een registratie voor dit nieuwe product worden aangevraagd. Indien bio equivalentie wordt aangetoond, hoeven er geen aanvullende gegevens m.b.t. farmacokinetiek, residu en tolerantie te worden geleverd, wat het uitvoeren van verdere dierproeven overbodig maakt (zie bijlagen).

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

Ontstekingsremming /pijnstilling wordt veel therapeutisch toegepast bij paarden en varkens.

In dit project zal bij beide diersoorten (paard en varken) middels bio equivalentie experimenten (een pilot experiment en een hoofdstudie) getracht worden een eigen diergeneesmiddel te registreren en hierna op de markt te brengen in Nederland en de overige land van de EU. Hiervoor worden gezonde dieren gebruikt.

Tussen de experimenten bij beide diersoorten is geen directe samenhang anders dan dat deze worden uitgevoerd t.b.v. de registratie van het product voor beide diersoorten.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Onderstaande onderdelen van het project gelden zowel voor de paard als varken:

- eerst wordt een pilot bio equivalentie experiment (= farmacokinetiek, in deze gevallen na orale toediening m.b.v. een neussonde (varken) dan wel een maagsonde (paard) worden uitgevoerd met een beperkt aantal dieren (maximaal 8 per proef, in een cross-over design).
- indien een pilotexperiment niet het gewenste resultaat laat zien (bioequivalentie teststof-referentiestof) kan het pilotexperiment na aanpassing van de teststof worden herhaald.
- op basis van de uitkomsten van deze pilotexperimenten zullen vervolgens hoofdstudies (één per diersoort, voor het aantonen van bio equivalentie, ook farmacokinetiek oraal m.b.v. een neussonde (varken) dan wel een maagsonde (paard) worden ontworpen waarbij het op basis van de gekozen statistiek (model voor bioequivalentie) het totaal aantal in deze proeven in te zetten dieren worden bepaald. Te verwachten is dat in deze hoofdstudies maximaal 24 dieren per diersoort worden ingezet.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Bij elke doeldiersoort (paard en varken) zal eerst (tenminste) één pilot bio equivalentie proef hierna een hoofdstudie (ook een bio equivalentie proef) worden uitgevoerd.

Een pilot experiment is noodzakelijk om met een beperkt aantal dieren een goed inzicht te kunnen krijgen of de toegediende dosis bij de diersoort wel de juiste therapeutisch concentraties in het bloed oplevert. Eveneens wordt op deze manier inzicht verkregen over de werkingsduur van deze therapeutische dosering. Ook kan het pilotexperiment inzicht geven of de tijdpunten van bloedmonsternamen juist zijn of moeten worden bijgesteld.

Op basis van de gegevens uit deze pilot experimenten kunnen vervolgens de definitieve proeven worden opgezet. Dit betreft met name het aantal in te zetten dieren, het aantal gedurende deze proeven te nemen bloedmonsters en de momenten waarop deze bloedmonsters moeten worden genomen. Indien het pilot experiment uitwijst dat er onvoldoende bioequivalentie is wordt eerst de formulering herzien, gevolgd door een tweede pilot. Uiteraard wordt pas met de tweede diersoort begonnen als het preparaat in een geslaagde pilot het aantonen van bioequivalentie haalbaar blijkt. De experimenten worden uitgevoerd conform de eerder genoemde EU richtlijnen.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) varken
2	Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) paard
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	28600	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Dopharma Research BV	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		1	Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) varken

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Bij een bio equivalentie studie wordt het verloop van de concentratie van de werkzame stof in het bloed na toediening van een test product vergeleken met het verloop van de concentratie van de werkzame stof na toediening van een referentie product.

Indien zoals in de hier beschreven proef slechts 2 producten met elkaar worden vergeleken bestaat de proef uit 2 fasen, waarbij één groep dieren in de eerste fase het test product krijgt toegediend en een tweede groep dieren het referentie product. Na toediening worden er bij de dieren een zeker aantal bloedmonsters genomen waarin de concentratie van de werkzame stof wordt bepaald. Na een wash out periode start fase 2 van de proef. In deze tweede fase krijgen de dieren die eerst het test product gekregen hebben nu het referentie product toegediend zoals ook de dieren die eerst het referentie product kregen nu het test product toegediend. Weer worden vervolgens een zelfde aantal bloedmonsters genomen als in de eerste fase en wordt weer de concentratie van de werkzame stof gemeten in deze bloedmonsters. Omdat elk dier in een twee-fasen cross-over studie zowel het test product als ook het

referentie product toegediend krijgt worden dierverschillen geëlimineerd en kan zo met een beperkt aantal dieren een vergelijking worden gemaakt met betrekking tot de resorptie en eliminatie na toediening van het test en referentie product.

Om te bepalen of beide producten identiek (= bio equivalent) zijn voor wat betreft de farmacokinetische parameters C_{max} en AUC wordt een betrouwbaarheidsinterval voor de ratio (test/referentie) van deze parameters berekend, die binnen vooraf gestelde grenzen dient te vallen.

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

Pilot experiment: Alle geschikte (=gezonde) aangevoerde dieren (= 8 dieren welke worden ingezet in proef + een reservedier) worden enkele dagen voorafgaande aan het experiment onder algehele narcose gekatheteriseerd. Deze katheter wordt onder aseptische omstandigheden ingebracht in de oorvene. Zie verder: I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Voor aanvang van de proef worden uit de maximaal 9 dieren op basis van een gezondheidsonderzoek 8 gezonde dieren met goed functioneerde katheters geselecteerd voor de proef. Het gekatheteriseerd reservedier wordt na de selectie geëuthanaseerd.

Fase 1: 2 groepen (A en B) van 4 varkens van circa 13 weken oud (♂ of ♀). Aan de dieren uit groep A wordt referentiestof en aan groep B de teststof toegediend oraal toegediend via een maagsonde na een korte periode van vasten (maximaal 12 uur vóór tot maximaal 6 uur na de geplande toedieningstijd). Dit vasten is nodig, dit om te zorgen dat de dosis niet direct vermengd wordt met een (grote) hoeveelheid maaginhoud. Hierna worden per dier maximaal 20 bloedmonsters (circa 5 ml) genomen via de katheter.

Na een wash out periode van 1 week start Fase 2: Nu krijgen de dieren uit groep A de teststof en de dieren uit groep B de referentiestof via de maagsonde toegediend (NB Na een zelfde korte periode van vasten als gedurende Fase 1). Weer worden gedurende deze fase maximaal 20 bloedmonsters per dier genomen.

Het pilot experiment zal maximaal 2 weken duren. NB Indien uit het pilotexperiment blijkt dat het testproduct en het referentieproduct niet bio equivalent zijn, zal het testproduct worden aangepast. Hierna zal een nieuw pilotexperiment worden uitgevoerd met weer 8 varkens welke qua uitvoering min of meer identiek zal zijn aan het voorgaande.

Definitieve proef: Op basis van de statistiek welke wordt toegepast op de resultaten uit het/de pilotexperiment(en) wordt bepaald hoeveel dieren moeten worden ingezet om een bio equivalentieproef welke voldoet aan de Europese richtlijnen ('Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic studies in target animal species.' EMEA/CVMP/133/99-Final en 'Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, EMA/CVMP/016/00-Rev.2") te kunnen uitvoeren. Het voorgeschreven statistische model voorziet in het betrouwbaar aantonen dat er geen verschillen (in farmacokinetische opzicht) tussen de preparaten zijn.

Op basis van het/de pilot experiment(en) kunnen de momenten waarop de bloedmonsters worden genomen alsook het totaal aantal bloedmonsters eventueel worden aangepast. Verwacht wordt het totaal aantal dieren wat in deze definitieve proef zal worden ingezet niet groter zal zijn dan maximaal 24.

Ook wordt algemeen verwacht dat en maximum van 20 bloedmonsters per fase (= totaal tijdens de proef dus maximaal 40 bloedmonsters) voldoende zal zijn.

De definitieve proeven zullen naar verwachting een lengte hebben welke conform de pilot-experimenten is: maximaal 2 weken.

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

De resultaten van het pilot experiment zullen worden gebruikt om middels variantie analyse (ANOVA) de intra-subject variabiliteit te bepalen. Voor deze berekening wordt er vanuit gegaan dat 4 dieren per groep minimaal noodzakelijk zijn. Rekening houdend met de verwachte test/referentie ratio van de farmacokinetische parameters en de vereiste betrouwbaarheids intervallen voor bio-equivalentie kan het minimaal aantal in te zetten dieren in de definitieve studie berekend worden, conform Julious, SA. Statist. Med. 2004; 23:1921-1986.

B. De dieren

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

Diersoort: varken. Het betreft opgroeiende dieren welke bij aankomst op de stal circa 10 weken oud zijn. Na een goed verlopen quarantaineperiode van 3 weken worden de dieren op een leeftijd van circa 13 weken ingezet in proef. De dieren worden aangekocht bij betrouwbare leverancier: een SPF varkensfokker in Nederland.

In totaal zullen in het/de pilotexperiment(en) en de definitieve studie maximaal 40 dieren (= pilot experiment 8 dieren + mogelijke herhaling pilot experiment 8 dieren + maximaal 24 dieren in de hoofdstudie) worden ingezet. Omdat de dieren van extern betrokken worden, worden per experiment circa 15% meer dieren als "reservedieren" aangevoerd, dit om te voorkomen dat een ongeschikt dier in proef wordt genomen en omdat de dieren voor aanvang van de proef studie gekatheteriseerd moeten worden. Deze katheterisaties kunnen mislukken (het slagingspercentage > 90%) en ook blijken de katheters blij aanvang van de proef soms niet (optimaal) te functioneren (kans <10%). Deze (maximaal 6) reservedieren worden indien gezond wel gekatheteriseerd maar verder niet ingezet in studie. (NB Bij deze "reservedieren" worden dus wel handelingen verricht welke de proef betrekken (de katheterisatie) en ondergaan daarom ook een zeker (maximaal matig) ongerief, maar worden na selectie van de dieren welke worden ingezet in studie waarbij een goed functioneerde katheter (naast een goede gezondheid van het dier) een voorwaarde is verder niet ingezet in de studie en hierna geëuthanaseerd.)

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Zie hierboven: Voor wat betreft de statische onderbouwing van gegevens uit pilot experimenten wordt er algemeen van uitgegaan dat 4 dieren per groep als een absoluut minimum geldt. Voor wat betreft het aantal dieren welke worden ingezet in de definitieve proef wordt uitgegaan van de EG richtlijnen m.b.t. bio equivalentie en de statistiek welke wordt gebruikt bij de evaluatie van de gegevens uit het pilotexperiment.

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

De dieren worden gedurende de quarantaineperiode in groepshuisvesting gehuisvest en gedurende de proef in individuele metabolisatiekooien waarvan de

zijanten bestaan uit doorzichtig plexiglas zodat de dieren elkaar niet alleen kunnen horen maar ook kunnen zien. De metabolisatiekooien zijn zodanig van grootte dat de dieren zich hierin kunnen omdraaien. Verder verblijven de dieren in een goed geklimatiseerde stal. Ook is er de aandacht voor de selectie van de proefdieren middels een gezondheidsonderzoek.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

N.v.t., Voor de registratie van een product gelden de wettelijke eisen voor registratie met betrekking tot dit bedrijfseigen unieke product.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

Gedurende het gehele verblijf op de proefstal verzorgd conform de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU.

Gedurende de quarantaineperiode van 3 weken worden de dieren ook gehuisvest conform de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU. De dieren worden hierna na te zijn gekatheteriseerd gehuisvest in metabolisatiekooien welke 60 x 150 cm meten. Deze individuele huisvesting is noodzakelijk omdat indien de dieren goepshuisvesting gehuisvest zouden blijven ze de bij hen ingebrachte katheters zouden aanbijten waardoor deze onbruikbaar zouden worden.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

X Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

X Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Het individueel moeten verblijven in metabolisatiekooien (een niet standaard huisvesting) is voor de dieren, welke sociaal levende dieren zijn zeker een vorm van (onvermijdelijke) welzijnsaantasting.

Een andere welzijnsaantasting is het inbrengen van de maagsonde voor het toedienen van de teststof. Bij het inbrengen van de maagsonde wordt een dier door een proefdierversorger "op schoot" genomen. Hij omvat hierna de boven- en onderkaak en opent zo de bek, waarna een tweede persoon de maagsonde via de geopende bek kan inbrengen.

Verder kan met mogelijk zijn dat een katheter tijdens de proef niet meer blijkt te functioneren. In dergelijke gevallen zal een bloedmonster worden genomen door het aanprikken van de Vena cava cranialis waarbij de dieren worden geïmmobiliseerd met een stropje om de snuit. Dit nemen van een bloedmonster "uit de borst" zal slechts indien nodig worden gedaan als de proef zich in een eindfase bevindt en in het totaal niet meer dan 5 keer.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie hierboven: Bloedafname uit de borst in de katheter niet meer functioneert.

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

Door het "op schoot" nemen van het dier tijdens het inbrengen van de maagsonde en de toediening van de teststof blijven de dieren rustiger en worden verder mogelijke schadelijk effecten m.b.t. de toediening geminimaliseerd. Daarbij wordt ook de kans op mislukken van de toediening hierbij verkleind.

Om te voorkomen dat katheters vroegtijdig uitvallen worden de volgende maatregelen genomen: tijdens het katheteriseren wordt op de insteekplaats van de oorvene een in een jodium gedrukt watje gelegd, waarna het oor wordt afgeplakt met leukoplast; tijdens het verblijf in de metabolisatiekooi wordt een verlengslang van 30cm aan het katheteruiteinde bevestigd welke met een elastiek + wartel is verbonden aan een strak gespannen draad boven de metabolisatiekooi waardoor het dier vrij kan lopen in de kooi. Hierdoor kan het dier zich vrij bewegen in de kooi en is de kans op beschadiging van de katheter gering. Daarbij kunnen bloedmonsters "op afstand" van het dier worden genomen waardoor het gedurende de proef met minder stress (= ongerief) hoeft te ondergaan; katheters worden na bloedafname doorgespoeld met circa 3 ml gehepariniseerde fysiologische zoutoplossing. Voor elke flush wordt een nieuwe vooraf gevulde injectiespuit gebruikt.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Indien een katheter niet meer functioneert mogen slechts een beperkt aantal bloedmonsters (5) "uit de borst" worden genomen.

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

Uit jarenlange ervaring met deze vorm van katheteriseren bij varken kan worden geconcludeerd dat aan het einde van de proef (normaal gesproken

maximaal circa 2 weken) meer dan 90% van katheters nog functioneren.

K. Classificatie van ongerief

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

matig

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na beëindiging van een proef mogen varken nog slechts levend worden afgevoerd naar een slachthuis. Omdat er verder geen passende bestemming is voor de dieren en het afmesten tot slachtrijpe leeftijd gepaard gaat met oplopend ongerief voor de dieren wordt gekozen voor euthanasie middels toediening van een overdosis barbituraat via de katheter.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja

Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 2 | Orale farmacokinetiek (bio equivalentie) paard |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Bij een bio equivalentie studie wordt het verloop van de concentratie van de werkzame stof in het bloed na toediening van een test product vergeleken met het verloop van de concentratie van de werkzame stof na toediening van een referentie product. De dosering (route, dosis) is conform de bijsluiters van het referentieproduct en tevens de beoogde dosering van het testproduct. De farmacokinetische parameters worden bepaald na eenmalige toediening.

Indien zoals in de hier beschreven proef slechts 2 producten met elkaar worden vergeleken bestaat de proef uit 2 fasen (cross-over design) , waarbij één groep dieren in de eerste fase het test product krijgt toegediend en een tweede groep dieren het referentie product. Na toediening worden er bij de dieren een bepaalde reeks bloedmonsters genomen waarin de concentratie van de werkzame stof wordt bepaald. Na een wash out periode start fase 2 van de proef. In deze tweede fase krijgen de dieren die eerst het test product gekregen hebben nu het referentie product toegediend zoals ook de dieren die eerst het referentie product kregen nu het test product krijgen toegediend (een cross-over design). Weer worden vervolgens eenzelfde reeks bloedmonsters genomen

als in de eerste fase en wordt weer de concentratie van de werkzame stof gemeten in deze bloedmonsters. Omdat elk dier in een twee-fasen cross-over studie zowel het test product als ook het referentie product toegediend krijgt worden dierverschillen geëlimineerd en kan zo met een beperkt aantal dieren een betrouwbare vergelijking worden gemaakt met betrekking tot de resorptie en eliminatie na toediening van het test en referentie product.

Om te bepalen of beide producten zich identiek (= bio equivalent) gedragen voor wat betreft de farmacokinetische parameters C_{max} en AUC wordt een betrouwbaarheidsinterval voor de ratio (test/referentie) van deze parameters berekend, die binnen vooraf gestelde grenzen dient te vallen.

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

Pilot experiment: Fase 1: 2 groepen (A en B) van 4 volwassen paarden (vrouwelijk of (gecastreerd)) mannelijk). Aan de dieren uit groep A wordt referentiestof en aan groep B de teststof toegediend via de neussonde na een korte periode van vasten (maximaal 12 uur vóór tot maximaal 6 uur na de geplande toedieningstijd) Dit vasten is nodig om te zorgen dat de dosis niet direct vermengd wordt met een (grote) hoeveelheid maaginhoud. Hierna worden per dier maximaal 20 elk bloedmonsters (circa 5 ml) genomen middels aanprikken Vena jugularis. Na een wash out periode van 1 week start Fase 2: Nu krijgen de dieren uit groep A de teststof en de dieren uit groep B de referentiestof via de neussonde toegediend. (NB Na een zelfde korte periode van vasten als gedurende Fase 1.) Weer worden gedurende deze fase maximaal 20 bloedmonsters per dier genomen. Het pilot experiment zal maximaal 2 weken duren. NB Indien uit het pilotexperiment blijkt dat het testproduct en het referentieproduct niet bio equivalent zijn, zal het testproduct worden aangepast. Hierna zal een nieuw pilotexperiment worden uitgevoerd welke qua uitvoering min of meer identiek zal zijn aan het voorgaande.

Definitieve proef: Op basis van de statistiek welke wordt toegepast op de resultaten uit het/de pilotexperiment(en) wordt bepaald hoeveel dieren moeten worden ingezet om een bio equivalentieproef welke voldoet aan de Europese richtlijnen ('Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic studies in target animal species.' EMEA/CVMP/133/99-Final en 'Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, EMA/CVMP/016/00-Rev.2") te kunnen uitvoeren. Het voorgeschreven statistische model voorziet in het betrouwbaar aantonen dat er geen verschillen (in farmacokinetische opzicht) tussen de preparaten zijn.

Op basis van het/de pilot experiment(en) kunnen de momenten waarop de bloedmonsters worden genomen alsook het totaal aantal bloedmonsters eventueel worden aangepast. Verwacht wordt het totaal aantal dieren wat in deze definitieve proef zal worden ingezet niet groter zal zijn dan maximaal 24. Ook wordt algemeen verwacht dat en maximum van 20 bloedmonsters per fase (= totaal tijdens de proef dus maximaal 40 bloedmonsters) voldoende zal zijn. De dieren worden direct na elke bloedafname beloond met een lekker hapje. De definitieve proeven zullen naar verwachting een lengte hebben welke conform de pilot-experimenten is: maximaal 2 weken.

In totaal zullen in het/de pilotexperiment(en) en de definitieve proef maximaal 40 dieren worden ingezet. (NB Zie C. Hergebruik: Indien de mogelijk bestaat dieren (bijvoorbeeld welke eerst in het pilotexperiment hebben gezeten) te hergebruiken in een volgende proef kunnen dit ook (aanzienlijk) minder dan 40 dieren zijn.)

Omdat de dieren van extern betrokken worden, worden per experiment circa 10% meer dieren aangevoerd als "reservedier", dit om te voorkomen dat een ongeschikt dier in proef wordt genomen. Deze reservedieren worden niet ingezet in proef.

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

De resultaten van het pilot experiment zullen worden gebruikt om middels variantie analyse (ANOVA) de intra-subject variabiliteit te bepalen. Voor deze berekening wordt er vanuit gegaan dat 4 dieren per groep minimaal noodzakelijk zijn. Rekening houdend met de verwachte test/referentie ratio van de farmacokinetische parameters en de vereiste betrouwbaarheidsintervallen voor bioequivalentie kan het minimaal aantal in te zetten dieren in de definitieve studie berekend worden, conform Julious, SA. Statist. Med. 2004; 23:1921-1986.

B. De dieren

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

Diersoort: paard. Het betreft volwassen dieren (=> 2 jaar, stokmaat 135 – 160 cm), zowel ♀ als ♂ of gecastreerd ♂ (de meeste mannelijke paarden worden op jonge leeftijd gecastreerd om ze in de kudde te kunnen huisvesten en voor mensen hanteerbaar te houden). De dieren zullen worden verworven via een ons bekend en betrouwbare leverancier uit de normale houderij en zijn afkomstig uit Nederland of België, liefst uit een of slechts enkele paardenbestanden. Voor wat betreft de aantallen dieren: zie hierboven onder A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

In principe worden de dieren niet hergebruikt, maar indien mogelijk (vanzelfsprekend betreft dit alleen dieren welke in goed conditie zijn) kunnen de dieren welke in het pilotexperiment zijn ingezet worden hergebruikt in een tweede pilotexperiment, dan wel in de hoofdstudie. In de periode tussen de proeven zullen de dieren dan in groepshuisvesting in een externe stal dan wel in de wei worden gehuisvest.

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: het nieuwe preparaat wordt in het laboratorium uitgebreid gekarakteriseerd en vergeleken met het referentiepreparaat.

Vermindering: Zie hierboven: Voor wat betreft de statische onderbouwing van gegevens uit pilot experimenten wordt er algemeen van uitgegaan dat 4 dieren per groep als een absoluut minimum geldt. Voor wat betreft het aantal dieren welke worden ingezet in de definitieve proef wordt uitgegaan van de EG richtlijnen m.b.t. bio equivalentie en de statistiek welke wordt gebruikt bij de evaluatie van de gegevens uit het pilotexperiment. Met een cross-over design wordt het aantal dieren beperkt gehouden (zonder dat zou meer dan het dubbele aantal dieren nodig zijn).

Verfijning: er wordt uitgegaan van dieren die goed gewend zijn aan de omgang met mensen. Door ze tijdens de gewenningsperiode regelmatig te hanteren en lekkere hapjes uit de hand te voeren voelen ze zich snel op hun gemak. Bij behandelingen worden ze telkens beloond met een lekker hapje uit de hand. Voor de bloedafname wordt een vacuümbuisje met een nieuwe, scherpe, steriele dunne naald gebruikt.

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

De dieren worden in individuele paardenboxen gehuisvest gedurende het gehele verblijf in onze goed geklimatiseerde stal. Verder krijgt ieder dier na aankomst een algemeen gezondheidsonderzoek waarbij ook een indruk wordt gekregen van hun gedrag. Ook krijgen de dieren een "beloning" in de vorm van enkele brokjes na behandeling of bloedafname.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

N.v.t. Voor de registratie van een product gelden de wettelijke eisen voor registratie met betrekking tot dit bedrijfseigen unieke product. Dit product wordt niet elders op dezelfde wijze onderzocht.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Bij de toediening van teststof en/of referentiestof kunnen dieren zich zodanig verzetten dat ze hierbij "bij de neus" vastgepakt moeten worden (NB Het gebruik van een neuspraam is tijdens het inbrengen van de neussonde niet wenselijk en ook niet goed mogelijk.) De kans hierop is echter niet groot (en heeft zich in voorgaande proeven waarbij de teststof aan paarden werd toegediend met behulp van een neussonde ook niet voorgedaan) daar één van de eisen is dat de dieren "mak in de hand" moeten zijn.

Bij het nemen van de bloedmonsters (wat altijd door 2 personen wordt uitgevoerd, waarbij één persoon het dier vasthoudt aan het halster en de andere persoon het bloedmonster neemt) is het mogelijk dat indien het dier niet voldoende stil staat en er toch een neuspraam moet worden gebruikt. Gezien de historie en bovenstaande (de aankochten dieren moeten "mak in de hand" zijn en dus over het algemeen rustige dieren) komt dit echter zelden voor en hoeft de neuspraam dus slechts bij hoge uitzondering te worden gebruikt. Voor de bloedafnames wordt de huid over het vat geschoren, daardoor verloopt het prikken altijd vlot en ontstaan nooit bloeditstoringen. Verder wordt het geschoren stukje huid steeds voordat de naald in het vat wordt gestoken gedesinfecteerd middels een in alcohol 70% gedrenkt watje.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie hierboven: de dieren kunnen blijken onvoldoende handmak te zijn onder de gegeven omstandigheden en dus te onrustig bij de handelingen.

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

Zie hierboven: dieren worden in principe handmak aangekocht en ter plekke getraind om zonder verzet mee te werken. Ze lopen geen andere kans op een ongelukje dan dieren in normale houderij. Na de proef gaan ze weer naar een normale situatie van houderij en gebruik, bijv. als rijpaard.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

licht

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

- Aantal aanwezige DEC-leden
- Aanwezige (namens) aanvrager
- Strekking van de vraag / vragen
- Strekking van het (de) antwoord(en)
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 18 augustus 2015
- Strekking van de vraag / vragen: completering van de aanvraag; de vragen hadden betrekking op de volgende punten:
 - o tekstueel en redactioneel (verduidelijking en onderlinge afstemming van bepaalde tekstpassages en correcte invulling van het formulier).
 - o enige nadere informatie omtrent de achtergrond van de problematiek (indicatiestelling voor behandeling) bij de dieren.
 - o toelichting m.b.t. de haalbaarheid van dit project.
 - o berekening van de aantallen dieren en onderbouwing daarvan.

- Datum antwoord: 20 augustus 2015
- Strekking van het (de) antwoord(en): conform de lijn der verwachting, aanvraag na aanpassing volledig en duidelijk
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t., de DEC zelf beschikt over de relevante expertise.

- 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.
4. De DEC is onafhankelijk, geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project, een DEC-lid adviseert de aanvrager m.b.t. het voldoen aan wettelijke vereisten en de bescherming van dierenwelzijn.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
 - uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
 - uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
 - wettelijk vereist
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een reëel belang. Zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen komen voor bij paarden en varkens, een indicatie tot behandeling met een dergelijk middel ter verbetering van het dierenwelzijn (behandeling van ontsteking en pijn). In de praktijk wordt doorgaans behandeld met een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID). Diergeneesmiddelen dienen beoordeeld en geregistreerd te worden voordat ze worden toegelaten tot de markt, dit borgt de kwaliteit ervan. Met het op de markt brengen van een vergelijkbaar diergeneesmiddel als het reeds bestaande diergeneesmiddel tegen een te verwachten lagere prijs, komt dit geneesmiddel beschikbaar voor meer dieren en wordt hiermee het welzijnsbelang van deze diersoorten (paard en varken) bevorderd. In een dergelijk geval dient slechts te worden aangetoond dat het nieuwe middel bio-equivalent is (dit project) en behoeven niet alle andere dierproeven nodig voor een primaire registratie van een nieuw middel te worden uitgevoerd.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Het betreft een wettelijk vereist experiment, dat wordt uitgevoerd volgens de desbetreffende richtlijnen. Binnen de instelling is een jarenlange en ruime expertise voorhanden met dit type onderzoek en de betreffende diersoorten.

5. Er is geen sprake van bijzonderheden in wettelijk opzicht op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De voor deze experimenten te gebruiken dieren zijn de doeldiersoorten voor het te registreren geneesmiddel.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het betreft volledig gestandaardiseerde experimenten. Het ongerief voor de varkens (matig) wordt bepaald door het bijkomen uit anesthesie toegepast tijdens het aanbrenge van een canule voor het herhaaldelijk afnemen van bloed, en vanwege het verblijven in individuele kooien tijdens het experiment. Het alternatief, het frequent bloedprikken, wordt gezien als meer belastend (ook binnen de categorie 'matig'). Het ongerief voor de paarden wordt ingeschat als licht. Het betreft dieren die handmak worden aangekocht en die ter plekke worden getraind om zonder verzet mee te werken. Na de proef gaan de paarden weer terug naar een normale situatie van houderij en gebruik.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. De dieren zijn de doeldiersoort voor dit type experiment.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Door aan te geven dat in dit soort gevallen kan worden volstaan met een bio-equivalentie studie hebben de registratieautoriteiten in feite al een aanmerkelijke vermindering en verfijning van dierproeven mogelijk gemaakt. Het maximale aantal te gebruiken dieren voor deze experimenten is realistisch ingeschat en in het geval van paarden kan hergebruik, indien opportuun, op verantwoorde wijze plaatsvinden. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Voor het aantonen van bio-equivalentie is een betrekkelijk complex statistisch algoritme voorgeschreven. Het aantal dieren in de hoofdstudie wordt aan de hand hiervan bepaald op grond van de bevindingen in de pilot studie (per diersoort).
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. De varkens worden tijdens de quarantaineperiode in groepen gehuisvest. Gedurende individuele huisvesting tijdens het experiment wordt ervoor gezorgd dat de dieren elkaar wel kunnen

blijven horen en zien. De paarden worden in individuele stallen in dezelfde ruimte gehuisvest. Tijdens het algemene gezondheidsonderzoek na aankomst wordt tevens gekeken of de dieren voldoende mak zijn. Na de behandeling of bloedafname krijgen de dieren een 'beloning'.

Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.

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

D. Ethische afweging

Op grond van de overwegingen onder C komt de commissie tot de volgende afweging.

De voorgestelde experimenten maken het mogelijk om een middel op de markt te brengen om pijn en ontsteking als gevolg van musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens te behandelen. Dit middel is vergelijkbaar met een middel dat reeds op de markt is. Door het op de markt brengen van een vergelijkbaar middel komt het product tegen een lagere prijs beschikbaar en is de drempel voor eigenaren van dieren om het te gebruiken lager. Dat zal bijdragen aan een verbetering van het welzijn van de betreffende gehouden dieren. De DEC acht dat een reëel belang.

Tegenover dit reële belang staat dat maximaal 40 varkens en maximaal 40 paarden zullen worden gebruikt in experimenten die er toe dienen aan te tonen dat het nieuwe product gelijkwaardig (bio-equivalent) is aan het middel dat reeds op de markt is. Hiermee wordt voldaan aan een wettelijk vereiste voor registratie dat reeds voorziet in het beperken van vereiste dierproeven. De paarden ondergaan licht ongerief en de varkens maximaal matig ongerief. De commissie is er van overtuigd dat bij het voorstellen van de dierproeven adequaat invulling is gegeven aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en/of verfijning. Het ongerief is onvermijdelijk en noodzakelijk voor het realiseren van de doelstelling.

De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient

te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is naar het oordeel van de DEC voldaan.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - x De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



Melding Machtiging

- U kunt met dit formulier een machtiging afgeven of beëindigen.
- U machtigt een natuurlijk persoon (zoals een adviseur) of een rechtspersoon (zoals een BV, stichting, vereniging) om uw zaken voor u te behartigen. De machtiging is voor maximaal vijf jaar geldig.
- Meer informatie vindt u op www.zbo-ccd.nl.

1 Gegevens aanvrager

- 1.1 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam van de portefeuillehouder [REDACTED]
KvK-nummer 18119381
NVWA deelnemernummer 28600

2 Gegevens gemachtigde

- 2.1 Vul één van deze nummers van de gemachtigde in: KvK-nummer, of Burgerservicenummer (BSN)
Geef aan welk nummer u invult.

KvK-nummer
 BSN [REDACTED]

- 2.2 Wat zijn de gegevens van de gemachtigde?

Naam gemachtigde [REDACTED] Dhr. Mw.
Adres of postbus Postbus 205
Postcode en Plaats 4940 AE Raamsdonksveer

3 Inhoud machtiging

- 3.1 Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Ja > Geef bij vraag 3.3 aan wat de gemachtigde voor u mag doen. Nee
- 3.2 Wilt u een machtiging intrekken? Ja > Ga door naar vraag 4 Nee
- 3.3 Wat mag de gemachtigde voor u doen? Een projectvergunning aanvragen Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift. Alle bovenstaande opties

4 Ondertekening

- 4.1 Ondertekenen het formulier en stuur het als bijlage met uw aanvraag mee via de beveiligde e-mailverbinding of per post: Ik heb dit formulier volledig en naar waarheid ingevuld. Ik verklaar dat ik bekend ben met alle voorwaarden van wet en regelgeving (Wod, dierproevenbesluit en dierproevenregeling).

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Naam gemachtigde

Datum

Handtekening
portefeuillehouder
van de instelling

Handtekening
gemachtigde

0 2 - 0 6 - 2 0 1 5



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Dopharma Research BV

Postbus 205

4940AE Raamsdonksveer



Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-2800028 (10 ct /min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD286002015169

Bijlagen

1

Datum 21 september 2015

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte meneer [REDACTED]

Op 8 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens' met aanvraagnummer AVD286002015169. U hebt uw aanvraag op 31 augustus 2015 met de bijhorende documenten aangevuld. 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. De onderzoeker zal zowel de go/no-go momenten als de criteria om een vervolg onderdeel uit te voeren met de IvD afstemmen.

U kunt met uw project 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens' starten. De vergunning wordt afgegeven van 21 september 2015 tot en met 1 augustus 2020. De looptijd van de vergunning wijkt af van uw aanvraag omdat de startdatum in uw aanvraag in het verleden ligt.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie [REDACTED] gevoegd. Dit advies is opgesteld op 26 augustus 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Datum
21 september 2015
Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD286002015169

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 nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. 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.

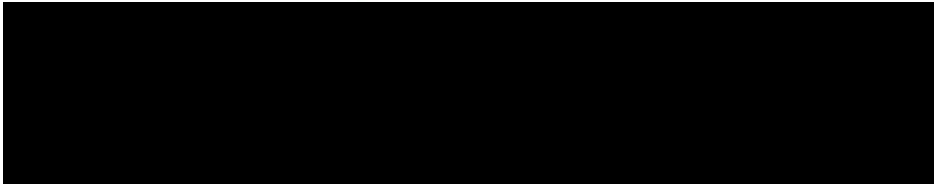
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
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 deeluitmakend: - DEC-advies
 - Weergave wet en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Dopharma Research BV
 Adres: Zalmweg 24
 Postcode en woonplaats: 4940AE Raamsdonksveer
 Deelnemersnummer: 28600

deze projectvergunning voor het tijdvak 21 september 2015 tot en met 1 augustus 2020, voor het project 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens' met aanvraagnummer AVD286002015169, volgens advies van Dierexperimentencommissie [REDACTED]. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED].

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen bij digitale indiening op 8 juli 2015;
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 augustus 2015;
 - b. Niet-Technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 31 augustus 2015;
 - c. Advies van dierexperimentencommissie [REDACTED] d.d. 26 augustus 2015 en ontvangen op 31 augustus 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren voor het vergunde tijdvak	Ernst
Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens	Varkens en paarden	40 varkens 40 paarden	Varkens: matig Paarden: licht

Voorwaarde:

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

De onderzoeker zal zowel de go/no-go momenten als de criteria om een vervolg onderdeel uit te voeren met de IvD afstemmen.

In Artikel 10, eerste lid, onder a, Wet op de dierproeven, 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.

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 onvermijdelijk 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.

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 23 september 2015 14:26
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: Terugkoppeling besluit CCD op aanvraag AVD286002015169

Geachte DEC leden,

Enige tijd geleden hebben wij een advies van u ontvangen betreffende aanvraag AVD286002015169, 'Registratie van een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) voor de verlichting van ontsteking en pijn bij zowel acute als chronische musculoskeletale aandoeningen bij paarden en varkens'.

Wij danken u voor uw advies, en koppelen graag het oordeel van de CCD over deze aanvraag aan u terug. De CCD heeft besloten de vergunning, overeenkomstig uw advies, te verlenen. Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De onderzoeker zal zowel de go/no-go momenten als de criteria om een vervolg onderdeel uit te voeren met de IvD afstemmen.

De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

We hopen u op deze wijze voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.