

	Inventaris Wob-verzoek W17-17								
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	Documenten 20173105	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier				x		x		
2	Projectvoorstel				x	x		x	
3	Niet-technische samenvatting	x		x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x	x		x	
5	DEC-advies				x		x		
6	Ontvangstbevestiging				x		x		
7	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x		
8	Bijlage beschrijving dierproeven 2				x		x		
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x		



23 AUG. 2017

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.centralecommissiedierproeven.nl, of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 24400 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	Genmab
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	
		KvK-nummer	30169902
		Straat en huisnummer	Yalelaan 60
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Postbus	
		Postcode en plaats	3584 CM Utrecht
		IBAN	NL07ABNA0434201234
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	☐ Dhr. ☒ Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	☒ Dhr. ☐ Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

- 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 - 10 - 2017 |
| Einddatum | 1 - 10 - 2022 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Immunizatie van muizen en ratten voor de productie van antilichamen voor de behandeling van kanker
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|---|
| Naam DEC | Utrecht |
| Postadres | Bureau van de DEC Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht |
| E-mailadres | dec-utrecht@umcutrecht.nl |

4 Betaalgegevens

4.1 Om welk type aanvraag gaat het?

☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € € 1.287,- Lege

☐ Wijziging € Lege

4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.

☐ Via een eenmalige incasso

☒ Na ontvangst van de factuur

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.

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

Utrecht

Datum

15 - 8 - 2017

Handtekening

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Genmab B.V.
Yalelaan 60
3584 CM Utrecht
Postbus 85199
3508 AD Utrecht
Tel. +31 (0) 30 2 123 123
Fax +31 (0) 30 2 123 110
www.genmab.com
KvK 30169902

Datum : 22-Aug-2017
Referentie : 2017.II.400.024
Betreft : Project aanvraag 2017.II.400.024

Beste leden van de CCD,

Bij deze wil ik graag een project aanvraag indienen namens de vergunninghouder 24400, getiteld ""Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies".

Deze project aanvraag is reeds doorgesproken met de DEC Utrecht onder nummer 2017.II.400.024.

Toegevoegd vindt u het aanvraag formulier van de project vergunning dierproeven.

Alle andere documenten nodig voor de project aanvraag, zijn reeds digitaal aangeboden worden op de beveiligde mailverbinding.

Met vriendelijke groet,
Animal Welfare Body Genmab





Form Project proposal

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

1 General information

- | | |
|--|--|
| 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 24400 |
| 1.2 Provide the name of the licenced establishment. | Genmab |
| 1.3 Provide the title of the project. | Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies |

2 Categories

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

3 General description of the project

3.1 Background

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

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

At our company we concentrate on the generation of new recombinant antibodies, and new innovative antibody formats for the treatment of cancer. For this, we continuously invent and generate new antibodies and test these in pre-clinical and clinical studies.

Cancer is one of the leading causes of death in Western countries including the Netherlands. Many therapies are applied to combat this disease, such as radiation therapy, chemotherapy and immuno-therapy. However, the complexity and heterogeneity of cancer contribute to the fact that not all patients respond to the therapy, or that the cancer returns after a number of years. Although, according to the AACR Cancer progress Report 2016, several new medical products for the treatment of cancer have been approved by the FDA in the last years, it is expected that in the United States in 2016 nearly 600,000 patients will die from some form of cancer (Cancer Statistics 2016, Siegel RL et al, CA Cancer J Clin, 2016). Therefore, development of new and improved antibody formats is a continuing urgent need to further enhance the efficacy of antibody drugs in patients.

At our company we yearly evaluate, in a multidisciplinary team of scientific experts, a large number of novel potential cancer targets that are of interest for antibody targeting therapy. This is done by means of literature search, competitor landscape analysis, collaborations and in vitro studies. Out of these targets only a few targets will be selected to start the generation of antibodies by means of immunization of mice or rats that are able to produce human antibodies.

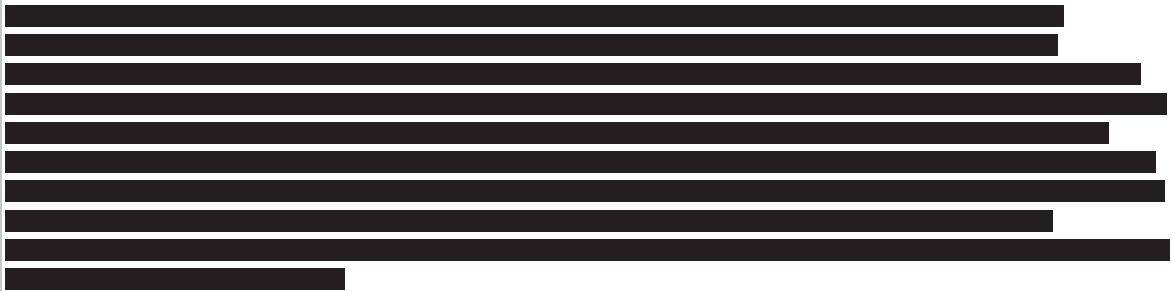


Fig.1: Antibody selection process.



The experiments that are described in this project application focus on the immunization of mice and rats to generate antibodies. This is the first step in the process of developing and generating new antibodies formats with the final goal of treating cancer in patients.

One of the problems from the early days of immunotherapy was an allergic reaction against the murine antibodies, and thereby hampering the therapeutic function of the antibody. To prevent this, fully human monoclonal antibodies can be used. This can be achieved by making use of mice or rats in which the genes for the production of murine/rat immunoglobulins are silenced and human immunoglobulins gene clusters are introduced which lead to the production of human antibodies in these animals.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

We expect to have about 12 -14 targets selected per year for which the immunization procedures described in this application will be initiated.

3.2 Purpose

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

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

The main purpose of the experiments described in this application is the generation of a diverse human antibody panel that can be pushed forward in the antibody selection process, that finally will lead to the generation of differentiated antibody therapeutics that are more potent and/or safer than antibodies/drugs currently used in the clinic, and have potential to be "best-in-class" or "first-in-class", as we have done for several antibodies (such as an anti-CD20 antibody ([Arzerra®](#)), for the treatment of chronic leucocyte leukemia, and for an anti-CD38 ([Darzalex®](#)), for the treatment of multiple myeloma).

3.3 Relevance

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

Antibodies will be developed for the use in the treatment of severe diseases with an unmet medical need, such as cancer.

Research on the efficacy of the antibodies developed at our company can obtain insight in the pathophysiology of the investigated diseases. Furthermore, within this process, scientific relevant findings will be communicated to collaborators and/or published at specific conferences and/or in scientific magazines.

3.4 Research strategy

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

Before the immunization procedures start, an intensive pre-evaluation of novel potential cancer targets that are of interest for antibody targeting therapy are evaluated in a multidisciplinary team of scientific experts. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Two animal immunization procedures are described here, one for the protein/cell immunizations and one for the DNA immunizations.

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

We have the most experience of immunizations with proteins and/or cells. Based on previous studies and a detailed pilot study in our previous work we have selected the most optimal immunization procedure for protein/cell immunization at this moment.

For these immunizations we will use the following immunization protocol:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

These types of experiments are described in "Animal Procedure 1".

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Especially in cases where we have antigen targets, that are difficult to express (e.g. trans membrane spanner proteins), that give very low protein expression levels at in vitro production, or when the antigen needs to consist of a specific conformation epitope, we might enter into some limitations in the traditional protein immunization approach. Therefore, we want to explore the use of DNA immunization in the transgenic mice and rats:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

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

The success rate of the immunization procedures will be monitored by titer development and diversity of the generated antibody panel. However, it is known that the outcome of this is dependent on the target antigen and can range from no titer development to very high titer development. Because the titer response is not always correlated with a good success rate on antibody producing B-cells, in both cases (without and with titer development) the lymph nodes and spleen can be collected and used for further processing.

If no titer development is observed, and no antibody producing B-cells are found, it might be considered to perform alternative experiments of immunization with a different type of adjuvant and/or a different source of immunogen. However if this not succeeds as well, no further immunization experiments will be performed using this immunogen.

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

Serial number	Type of animal procedure
1	Immunization of mice and rats with protein and cells for the generation of therapeutic antibodies
2	Immunization of mice and rats with DNA for the generation of therapeutic antibodies
3	
4	
5	
6	
7	
8	

9	
10	

Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- | 1.1 | Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 24400 | | | | |
|---------------|---|--|---------------|--------------------------|---|---|
| 1.2 | Provide the name of the licenced establishment. | Genmab | | | | |
| 1.3 | List the serial number and type of animal procedure. | <table border="1"> <tr> <th>Serial number</th> <th>Type of animal procedure</th> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Immunization of mice and rats with protein and cells for the generation of therapeutic antibodies</td> </tr> </table> | Serial number | Type of animal procedure | 1 | Immunization of mice and rats with protein and cells for the generation of therapeutic antibodies |
| Serial number | Type of animal procedure | | | | | |
| 1 | Immunization of mice and rats with protein and cells for the generation of therapeutic antibodies | | | | | |
- Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

[illegible]

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

A horizontal bar chart titled 'Percentage of respondents who have been in a romantic relationship in the last 12 months, broken down by gender and age group'. The y-axis lists age groups: 18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, and 75+. The x-axis represents the percentage from 0 to 100. For each age group, there are two bars: a blue bar for 'Male' and an orange bar for 'Female'. The data shows that in the 18-24 age group, 85% of males and 80% of females have been in a romantic relationship. This percentage generally decreases as age increases, with the lowest rates seen in the 75+ age group (10% for males and 15% for females).

Age Group	Male (%)	Female (%)
18-24	85	80
25-34	75	70
35-44	65	60
45-54	55	50
55-64	45	40
65-74	35	30
75+	10	15

- [REDACTED]

Question	Yes (%)	No (%)
1. Are you currently employed?	85	15
2. Do you have a college degree?	75	25
3. Have you ever been employed by a company that has been acquired?	90	10
4. Do you have a job that you are passionate about?	80	20
5. Have you ever been a manager or supervisor?	70	30
6. Do you have a job that is challenging?	85	15
7. Have you ever been a team leader?	75	25
8. Do you have a job that is meaningful?	80	20
9. Have you ever been a mentor or coach?	70	30
10. Do you have a job that is rewarding?	85	15

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

[REDACTED]

Depending on the availability of the different rat/mice strains the immunization experiment will be designed and performed. But in each immunization protocol we will try to include the three different strains since the strains differ slightly in specificity and titer response.

[REDACTED]

Dawley rats) will be used. This might be applied in cases of practicing purposes (for new techniques) or when no antibodies, or only a minimal variety of antibodies can be produced in the transgenic mice or rats, in order to generate a more potent and diverse panel of antibodies. This will rarely be the case and we expect that only a few studies might be performed with "wild type" animals.

[REDACTED]

Typically the rats/mice can be used at an age of 2-4 month. This can vary for each experiment and is depending on the availability.

[REDACTED]

[REDACTED] When this cannot be applied (p.e. in case of fighting male rats/mice), we consider to house them separately. If so, this will be mentioned in the work protocol and will be discussed with the animal caretakers.

[REDACTED]

animal procedure	number of immunizations /year	groep nr	n=/groep	~ nr of animals /experiment	animal needed/year	animals for 5 years
protein immunization protocol	12	2	9	18	216	1080

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

☐ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☐ No

☐ Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research

strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement:

Immunization of human immunoglobulin transgenic rats or mice is at this moment the most optimal way to generate and develop antibodies applicable for therapeutic use. Compared to in vitro techniques such as Phage-Display, in vivo immunizations have the big advantage of the natural antibody selection process. This includes positive antibody selection towards the antigen, and a negative antibody selection towards self-antigens. Furthermore, the post ex vivo antibody production process is more guaranteed, because in the animal already a proper antibody production process has been taken place. This reduces the number of production issues dramatically and increases the success rate of generation of a diverse and functional antibody panel with a high binding affinity to the cancer target, which is needed for the development of therapeutic antibodies (<https://lifescivc.com/2017/05/human-antibody-discovery-mice-phage>).

Reduction:

[REDACTED]

with the indicated numbers of animals; we can indeed expect a diverse panel of (human) antibodies using this method and these rat strains.

Refinement:

We will continuously follow the newest development in transgenic animal strains that can be used for the generation of human antibodies, and search for the most potent model system to generate human

[REDACTED]

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

We try to keep the time of start immunization until sacrifice for lymph node collection as short as possible. As soon as we detect a positive titer development we will **euthanize** the animals and collect the spleen and lymph nodes for further processing.

Only in cases where a low titer is detected and no inflammation is visible, the immunization will be continued for another month.

In cases of inflamed and/or swollen skin at the site of injection we will initiate the fusion process as soon as possible. In these cases the frequency of observation will also be intensified.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Each immunization protocol is unique in its combination with immunogen and adjuvant in the transgenic animals.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

☒ No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☒ No > Continue with question H.

☐ Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

☐ No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

☒ No > Justify why pain relieving methods will not be used.

In some cases we will observe swelling/inflammation as a response to the immunogen/adjuvant combination. But this is a result of an immune response towards the immunogen/adjuvant combination, which we want to achieve in these procedures and it is not preferred to inhibit this.

In cases of observation, the inspection will be intensified, and possible use of analgesia will be discussed with the veterinarian. To keep the time of discomfort as short as possible, initiation of the fusion process and collection of the lymph nodes and spleen will be done as soon as possible.

☐ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

No other adverse effects are expected

Explain why these effects may emerge.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

☐ No > Continue with question K.

☒ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Due to an immune response towards the antigen/adjuvant combination the animals might show some of the following clinical signs:

Swelling at the site of injection, abnormal behaviour, salivation, no response on incentives, apathy,

involuntary shaking of the body or limbs (tremor), convulsion (where the body muscles contract and relax rapidly and repeatedly), self-mutilation, piloerection, abnormal non-physiological posture, diarrhea. The level of severeness of these clinical signs can be used to determine if the humane endpoint is reached.

Indicate the likely incidence.

5% of the animals

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

0% mild

95% moderate

5% severe

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

☐ No

x Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

The lymph nodes and spleen of the animal are needed for the purification of the antibody producing B-cells

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

☐ No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

x Yes

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2017.II.400.024
2. Titel van het project : Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies
3. Titel van de NTS : Immunisatie van muizen en ratten voor de productie van antilichamen voor de behandeling van kanker

4. Type aanvraag:

- ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
- ☐ wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht

Telefoonnummer contactpersoon : [REDACTED]

Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

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

- ☒ ontvangen door DEC: 23-06-2017
- ☐ aanvraag compleet:
- ☒ in vergadering besproken: 05-07-2017
- ☐ anderszins behandeld:
- ☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 10-07-2017/09-08-2017
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- ☐ aanpassing aanvraag:
- ☒ advies aan CCD: 14-08-2017

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

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 10-07-2017
- Datum antwoord: 09-08-2017
- Gestelde vragen en antwoorden:

Bijlage 1

- Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: U geeft aan dat only in case of poor immune response, footpad injection of antigen with adjuvant wordt gegeven. De DEC vraagt zich af hoe vaak u verwacht dat dit voorkomt. Graag nader toelichten.
We expect to apply the "footpad" injections in only "2-4%" of all cases described here, what we would regard as really poor antigens. We added a remark on this in the text.
- K. Classificatie van ongerief: Hier dient ook het percentage ernstig ongerief als gevolg van de footpad immunisatie weergegeven te worden.
In the case of footpad immunization we expect to have severe discomfort in most cases. Since this only will be used in 2-4% of the total animals, we indicate the level of severe discomfort at 5%. Thus, the 5% severe discomfort indicated includes the cases where footpad injection is given as well. The percentage of severe discomfort is somewhat higher because some cases with unexpected discomfort can occur.

Bijlage 2

- Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Met betrekking tot de [REDACTED] de DEC zich af of er een verschuiving zal gaan optreden van bijlage 1 naar bijlage 2, binnen de vijf jaar van een eventuele vergunning. Zo ja, dient u hier dan niet vooraf op te anticiperen?
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].
- Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Het is de DEC niet helder wat de ratio is voor het toepassen van bioluminescentie of fluorescent imaging. Graag toelichten.
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- De dieren: De ratio voor het gebruik van 3 groepen, waar 2 groepen gebruikt worden in bijlage 1, is niet helder. Graag nog verhelderen.
[REDACTED]
[REDACTED]

the use of n=6 animals per group is enough to get insight in the most optimal techniques/conditions.

In appendix I we already tested several techniques in previous studies and there we already selected two most optimal conditions to finally generate a diverse antibody panel. In these kind of immunization studies we consider n= 9 animals per group as sufficient to generate a diverse antibody panel.



Niet Technische Samenvatting

- 3.1 Beschrijving doelstellingen: U heeft het hier over het isoleren van B-cellen. Dit is te ingewikkeld voor een leek en dient versimpeld te worden.
We have adjusted this to "Zodra de afweerreactie sterk genoeg is, worden de milt en lymfeklieren verzameld waarin de antilichaam producerende afweercellen gelokaliseerd zijn".
 - 3.3 Diersoort en geschatte aantallen: Het aantal dieren lijkt niet te kloppen met het aantal dieren genoemd in de aanvraag. Graag aanpassen.
The number of animals in the appendix was ok and the number of animals in the NTS is adjusted.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

- Aard expertise:
- Deskundigheid expert:
- Datum verzoek:
- Strekking van het verzoek:
- Datum expert advies:
- Advies expert:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

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

C. Beoordeling (inhoud):

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Een vrij recente en succesvolle therapievorm voor patiënten met kanker is de toepassing van therapeutische antilichamen. Om deze therapievorm te optimaliseren en breder toepasbaar te maken worden nieuwe en gemodificeerde therapeutische antilichamen ontwikkeld. De voorliggende projectaanvraag beschrijft hoe de aanvrager met behulp van immunisatieproeven in muizen en ratten

antilichamen wil genereren, die in een later stadium als input gebruikt kunnen worden voor een hele reeks aan vervollexperimenten (zowel *in vitro* als *in vivo*) die uiteindelijk leiden tot de ontwikkeling van therapeutische antilichamen. Het belang van de doelstelling is in de ogen van de DEC substantieel. In deze projectaanvraag worden twee verschillende immunisatie-procedures toegepast (bijlagen 1 en 2), omdat het voor het bereiken van de doelstelling van belang is om een grote diversiteit aan antilichamen te kunnen genereren. Daarnaast kan het voor een aantal targets door bepaalde technische aspecten lastig zijn om met behulp van de klassieke immunisatietechniek antilichamen te genereren. DNA-immunisaties kunnen in dergelijke gevallen een uitkomst bieden. De twee procedures worden onafhankelijk van elkaar uitgevoerd. De relatie tussen het hoofddoel en de twee procedures/bijlagen komt daarom overeen met voorbeeld 4B uit de 'Handreiking Invulling Definitie Project'.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën sluiten aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is het genereren van antilichamen door muizen en ratten te immuniseren. Het uiteindelijke doel van het project is de ontwikkeling van nieuwe therapeutische antilichamen voor de behandeling van kankerpatiënten. Het genereren van antilichamen is het begin van een reeks (dier)experimentele stappen die nodig zijn voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische antilichamen. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de proefdieren, de doelgroep (kankerpatiënten), het onderzoeksveld en de vergunninghouder. De morele waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: welzijn (gezondheid en stress) en rechtvaardigheid (intrinsieke waarde). De morele waarden die voor de doelgroep worden bevorderd zijn: welzijn en rechtvaardigheid (beschikbaarheid van een doeltreffende therapeutische behandeling). De morele waarden die voor het onderzoeksveld en de vergunninghouder worden bevorderd zijn: welzijn (wetenschappelijke en commerciële ontwikkelingen).
6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De onderzoeksgroep

heeft veel ervaring met de ontwikkeling van therapeutische antilichamen en de uitvoering van het dierexperimenteel onderzoek dat daar een belangrijk onderdeel van is. De onderzoeksgroep heeft in het verleden laten zien dat preklinische studies, zoals beschreven in de voorliggende projectaanvraag, eraan bijdragen dat nieuwe therapeutische antilichamen succesvol naar de kliniek gebracht kunnen worden. De DEC is van mening dat het projectvoorstel aansluit bij recente inzichten, wat onder andere blijkt uit de toepassing van de relatief nieuwe DNA-immunisatietechniek en het gebruik van recent ontwikkelde gehumaniseerde ratten- en muizenstammen (OmniRats en OmniMice). Daarnaast is de DEC van mening dat het projectvoorstel geen belangrijke hiaten bevat die de bruikbaarheid van de resultaten beperken.

8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED], omdat uit voorgaand onderzoek gebleken is dat via deze route met zo min mogelijk ongerief voor de dieren een optimale opbrengst van antilichamen gerealiseerd kan worden. Mocht blijken dat de opbrengst onvoldoende is, dan zal men uitwijken naar injectie van de betreffende immunogeen/adjuvans combinatie in de voetzool (naar schatting in 2-4% van de gevallen). Deze administratieroute heeft in het verleden zeer goede resultaten opgeleverd, maar gaat gepaard met ernstig ongerief voor de dieren, en wordt daarom alleen als back-up gebruikt wanneer de doelstelling van het project voor het betreffende immunogeen niet op een andere wijze behaald kan worden. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] afgenomen om antilichaamtiter te bepalen. Wanneer antilichaamtiter voldoende hoog zijn worden de betreffende dieren geëuthanaseerd en [REDACTED]
[REDACTED]. De duur van een experiment hangt af van de snelheid waarmee voldoende hoge antilichaamtiter bereikt worden, met een maximum van 4 maanden. Wanneer blijkt dat een bepaalde immunogeen/adjuvans combinatie onvoldoende hoge antilichaamtiter oplevert, dan kan het betreffende experiment herhaald worden met een ander adjuvans en/of een andere bron van hetzelfde immunogeen. Wanneer dit ook te lage antilichaamtiter oplevert, dan wordt dit beschouwd als een no-go, en worden geen andere experimenten met het betreffende immunogeen uitgevoerd.

Welzijn dieren

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

- ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
- ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
- ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
- ☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
- ☐ Zwerfdieren (10h)
- ☐ Hergebruik (1e lid 2)
- ☐ Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- ☒ Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- ☐ Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)

De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd en de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de dierproeven, voor de desbetreffende categorie, genoemde beperkende voorwaarden. Het kan voorkomen dat op de plaats van de injectie van de immunogeen/adjuvans combinatie een zwelling/ontsteking optreedt. Dit is het gevolg van de geïnitieerde immuunreactie die juist het doel is van de voorgenomen experimenten en derhalve niet onderdrukt dient te worden. De dieren waarbij een zwelling/ontsteking waargenomen wordt worden nauwlettend in de gaten gehouden. Indien mogelijk en/of nodig wordt in overleg met de betrokken dierenarts toch pijnstilling toegediend.

10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Zowel in bijlage 1 als in bijlage 2 wordt het ongerief voor 95% van de dieren ingeschat als matig, en voor de overige 5% als ernstig. Dit ongerief is het gevolg van de immuunreactie die optreedt na injectie van een immunogeen/adjuvans combinatie. De immuunreactie kan gepaard gaan met zwelling/ontsteking op de injectieplaats (zie ook C9), maar in ernstigere gevallen ook met symptomen als afwijkend gedrag, speeksel, apathie, tremoren, convulsies en/of diarree. Er is ook sprake van ernstig ongerief als gebruik gemaakt moet worden van immunisatie in de voetzool (zie ook C8).
12. Naar de mening van de DEC wordt de integriteit van de dieren door de voorgenomen experimenten niet aangetast.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Men houdt er rekening mee dat bij 5% van de dieren een hevige immuunreactie kan optreden na injectie van een immunogeen/adjuvans combinatie (zie ook C11). Dieren worden vroegtijdig geëuthanaseerd zodra symptomen waargenomen worden die duiden op ernstig ongerief.

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Immunisatie van transgene ratten en muizen is de meest optimale manier om antilichamen voor therapeutische doeleinden te genereren. Deze klassieke techniek heeft in vergelijking met proefdiervrije technieken, zoals de zogenaamde 'human antibody phage display' techniek, het grote voordeel dat sprake is van een natuurlijk proces van antilichaamselectie. Dit proces levert hoog affine antilichamen op die gericht zijn tegen lichaamseigen/humane antigenen. Dit in tegenstelling tot *in vitro* technieken: deze leveren ook antilichamen op die gericht zijn tegen lichaamsvreemde/niet-humane antigenen. Daarnaast moeten geselecteerde antilichamen naderhand een complex *in vitro* proces van affiniteitsmaturing ondergaan voordat zij de gewenste eigenschappen van specifiek-functionele antilichamen bezitten.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Door jarenlange ervaring weet de onderzoeksgroep hoeveel dieren per stam en conditie nodig zijn om een breed scala aan antilichamen te produceren. De aanvrager heeft in beide bijlagen met behulp van een tabel helder uiteengezet hoe het benodigde aantal dieren is berekend.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De onderzoeksgroep heeft veel ervaring met de uit te voeren experimentele handelingen. De dieren worden nauwlettend geobserveerd, zodat tijdig geconstateerd wordt wanneer een dier het humaan eindpunt bereikt, en ernstig ongerief tot een minimum beperkt kan worden. Met behulp van eerder uitgevoerde dierexperimenten heeft de onderzoeksgroep (op verzoek van de DEC) uitvoerig onderzocht welke immunisatieroute optimaal is in termen van dierenwelzijn en antilichaamtiters. Deze opgedane kennis is geïmplementeerd in de voorliggende projectaanvraag.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate worden ingezet.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood, omdat de doelstelling van het project alleen behaald kan worden wanneer de antilichaamproducerende B-cellen *post mortem* uit de lymfeknopen en de milt geïsoleerd kunnen worden. De dieren worden volgens een passende – en in bijlage IV van de EU richtlijn genoemde – methode gedood.

20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gedood worden in het kader van het experiment.

NTS

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

D. Ethische afweging

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is: rechtvaardigt het belang van het voorliggende project, dat tot doel heeft met immunisatieproeven in muizen en ratten nieuwe antilichamen te genereren en daarmee bij te dragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapeutische antilichamen voor de behandeling van kankerpatiënten, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn van de gebruikte proefdieren?
2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van het welzijn van de proefdieren plaats, welke gepaard gaat met matig tot ernstig ongerief. Indien de hierboven genoemde doelstelling behaald wordt, dan zal dit project eraan bijdragen dat nieuwe en effectievere therapeutische antilichamen beschikbaar komen voor kankerpatiënten. Patiënten zouden daar zeer bij gebaat zijn, omdat de huidige therapieën vaak onvoldoende effectief zijn en gepaard gaan met vervelende bijverschijnselen. Het is aannemelijk dat de translationele doelstelling behaald zal worden. De onderzoeksgroep heeft in het verleden laten zien dat preklinische studies, zoals beschreven in de voorliggende projectaanvraag, eraan bijdragen dat nieuwe therapeutische antilichamen succesvol naar de kliniek gebracht kunnen worden. Daarvoor is de inzet van proefdieren noodzakelijk, maar de onderzoekers doen al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het aantal dieren tot een minimum te beperken. Daarbij wordt opgedane kennis uit voorgaand onderzoek ter verfijning van de beschreven dierexperimenten optimaal toegepast.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat het genereren van nieuwe antilichamen met behulp van immunisatieproeven in muizen en ratten een substantieel belang vertegenwoordigt en dat dit substantiële belang opweegt tegen de aanzienlijke aantasting van het welzijn van de proefdieren. Het gebruik van de proefdieren zoals beschreven in de aanvraag is daarmee gerechtvaardigd.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - ☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
 - ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.
 - ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Genmab B.V.

Yalelaan 60

3508 AD UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD2440020173105

Bijlagen

2

Datum 22 augustus 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 22 augustus 2017. Het gaat om uw project "Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD2440020173105. 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. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. 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 kan uw aanvraag buiten behandeling worden 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.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum:

22 augustus 2017

Aanvraagnummer:

AVD2440020173105

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
22 augustus 2017
Aanvraagnummer:
AVD2440020173105

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 24400
Naam instelling of organisatie: Genmab B.V.
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 30169902
Straat en huisnummer: Yalelaan 60
Postcode en plaats: 3584 CM UTRECHT
IBAN: NL07ABNA0434201234
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

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

Datum:
22 augustus 2017
Aanvraagnummer:
AVD2440020173105

Gegevens gemachtigde

KvK-nummer: 30169901
Naam: [REDACTED]
Adres: Yalelaan 60
Postcode en plaats: 3508 AD UTRECHT

Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Ja

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 oktober 2017
Geplande einddatum: 1 oktober 2022
Titel project: Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies
Titel niet-technische samenvatting: Immunizatie van muizen en ratten voor de productie van antilichamen voor de behandeling van kanker
Naam DEC: Utrecht
Postadres DEC: Bureau van de DEC Utrecht, [REDACTED],
Postbus 85500, 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@urcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.287,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- ☒ Projectvoorstel
- ☒ Beschrijving Dierproeven
- ☒ Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen:

- ☒ Melding Machtiging
- ☒ DEC-advies

Ondertekening

Naam:



Functie:



Plaats:

Utrecht

Datum:

15 augustus 2017

Datum:

22 augustus 2017

Aanvraagnummer:

AVD2440020173105



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Genmab B.V.

Yalelaan 60

3508 AD UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD2440020173105

Bijlagen

2

Datum 22 augustus 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 22 augustus 2017

Vervaldatum: 21 september 2017

Factuurnummer: 173105

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD2440020173105	€ 1.287,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Genmab B.V.

Yalelaan 60
3508 AD UTRECHT



**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
AVD2440020173105

Datum 29 augustus 2017

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 22 augustus 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies" met aanvraagnummer AVD2440020173105. 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

In het Projectvoorstel geeft u aan dat er twee Bijlagen Dierproeven zijn. Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 heeft u echter niet meegestuurd met de aanvraag. Graag ontvangen wij deze bijlage.

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.

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).

Datum

29 augustus 2017

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD2440020173105

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.

☐	
☐	
☐	

3 Ondertekening

3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Naam		
Datum	-	- 20
Handtekening		

Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- | | | | |
|-----|--|---------------|--------------------------|
| 1.1 | Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 24400 | |
| 1.2 | Provide the name of the licenced establishment. | Genmab | |
| 1.3 | List the serial number and type of animal procedure. | Serial number | Type of animal procedure |
| | | 2 | |
- Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

[illegible]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

The primary outcome is the titer development. However, since titer development is not always fully predictable for the successful generation of an antibody panel, in some cases the lymph nodes/spleen will be collected from mice/rats even without titer development.

_____ :

-
- | Label | Value (approximate) |
|-------|---------------------|
| 1 | 95 |
| 2 | 95 |
| 3 | 15 |
| 4 | 95 |
| 5 | 20 |
| 6 | 90 |
| 7 | 85 |
| 8 | 95 |
| 9 | 85 |
| 10 | 95 |

Optionally, at the end of the study a final blood sample can be taken by means of terminal heart puncture under isoflurane anesthesia

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

The exploratory studies will also be applied for different cancer targets and if successful, the obtained antibody produced B-cells can contribute to the antibody panel against a specific target.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Depending on the availability of the different rat/mice strains the immunization experiment will be designed and performed. But in each immunization protocol we will try to include the three different strains since the strains differ slightly in specificity and titer response.

In some cases we might consider the use of alternative strains such as the HuMab mice, or other newly developed transgenic mice. In some minor cases wild type mice or rats (such as BALB/c mice or sprague dawley rats) will be used. This might applied in cases of practicing purposes (for new techniques) or when no antibodies or only a minimal variety of antibodies can be produced in the transgenic mice or rats, in order to generate a more potent and diverse panel of antibodies. This will rarely be the case and we expect that only a few studies might be performed with "wild type" animals.

[REDACTED]
[REDACTED].

Typically the rats/mice can be used at an age of 2-4 months. This can vary for each experiment and is depending on the availability.

Both males and females will be used dependent on the availability and the animals will be housed as much as possible with more rats/mice in 1 cage (2-5 animals/cage). When this cannot be applied (p.e in case of fighting male rats/mice) we consider housing them separately. If so, this will be mentioned in the work protocol and will be discussed with the animal caretakers.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

In total, this is [REDACTED] animals in this animal procedure. We expect the use of [REDACTED]

mice, which is 216 rats and 144 mice.

animal procedure	number of immunizations /year	groep nr	n=/groep	~ nr of animals /experiment	animal needed/year	animals for 5 years
------------------	-------------------------------	----------	----------	-----------------------------	--------------------	---------------------

--	--	--	--	--	--	--

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

☐ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☐ No

☐ Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement:

At this moment, the most effective procedure to generate antibodies for future therapeutic use is via the immunization of human immunoglobulin transgenic rats or mice. In contrast to in vitro techniques such as Phage-Display, in vivo immunizations make optimal use of the natural antibody selection process. This includes positive selection and clonal expansion of B cells expressing antibodies towards the antigen of interest, and a negative selection (deletion) of those B cells that express antibodies that react with self-antigens. Furthermore, the post ex vivo antibody production process is better guaranteed. In the animal the selection for proper antibody expression has already taken place, which dramatically reduces the number of manufacturing issues.

Overall, the use and immunization of human immunoglobulin transgenic animals increases the success rate for the generation of diverse panels of antibodies with high binding affinity for the cancer targets, a requirement for the development of therapeutic antibodies (<https://lifescivc.com/2017/05/human-antibody-discovery-mice-phage>).

Reduction:

[Redacted text block]

Refinement:

We will continuously follow the newest development in transgenic animal strains that can be used for the generation of human antibodies, and continuously will search for the most potent model system to generate human antibodies in collaboration with external partners. [Redacted text block]

[REDACTED]

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

We try to keep the time of start immunization until sacrifice for lymph node collection as short as possible.

As soon as we detect a positive titer development we will [euthanize](#) the animals and collect the spleen and lymph nodes for further processing.

Only in cases where a low titer is detected and no inflammation is visible, the immunization will be continued for another month.

In cases of inflamed and/or swollen skin at the site of injection we will initiate the fusion process as soon as possible. In these cases the frequency of observation will also be intensified.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Each immunization protocol is unique in its combination with immunogen and adjuvant in the transgenic animals.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

☒ No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☒ No > Continue with question H.

☐ Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

☐ No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

☒ No > Justify why pain relieving methods will not be used.

In some cases we might observe swelling/inflammation as a response to the immunogen/adjuvant combination. But this is a result of an immune response towards the immunogen/adjuvant combination, which we want to achieve in these procedures and it is not preferred to inhibit this.

In case of observation swelling/inflammation the inspections will be intensified, and possible use of analgesia will be discussed with the veterinarian. To keep the time of discomfort as short as possible, initiation of the process to euthanize the animals and excise the lymph nodes and spleen will be done in a reasonable time.

☒ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

In experiments where the "Gene gun" method is used, anesthesia by means of inhalation is applied

In experiments where bioluminescent or fluorescence imaging is applied, anesthesia by means of inhalation will be used

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

No other adverse effects are expected

Explain why these effects may emerge.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

☐ No > Continue with question K.

☒ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Due to an immune response towards the antigen/adjuvant combination the animals might show the following clinical signs:

Swelling at the site of injection, abnormal behaviour, salivation, no response on incentives, apathy, involuntary shaking of the body or limbs (tremor), convulsion (where the body muscles contract and relax rapidly and repeatedly), self-mutilation, piloerection, abnormal non-physiological posture, diarrhea. The level of severeness of these clinical signs can be used to determine if the humane endpoint is reached.

Indicate the likely incidence.

5% of the animals

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

0% mild
95% moderate
5% severe

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

☐ No

x Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

The lymph nodes and spleen of the animal are needed for the purification of the antibody producing B-cells

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

☐ No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

x

☐ Yes



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Genmab B.V.

Yalelaan 60
3508 AD UTRECHT


**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD2440020173105
Bijlagen
1

Datum 18 september 2017
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Op 22 augustus 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies" met aanvraagnummer AVD2440020173105. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 29 augustus 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Dit betrof het insturen van de ontbrekende Bijlage Dierproeven 3.4.4.2.

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 algemene voorwaarde(n) zijn opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

U kunt met uw project "Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 oktober 2017 tot en met 30 september 2022. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat een vergunning een looptijd van maximaal 5 jaar kan hebben.

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.
Er is sprake van ernstig ongerief.

Datum:
18 september 2017
Aanvraagnummer:
AVD2440020173105

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 14 augustus 2017. 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. Dit advies van de commissie nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

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 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.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Centrale Commissie Dierproeven

Algemeen Secretaris

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: Genmab B.V.
Adres: Yalelaan 60
Postcode en plaats: 3584 CM UTRECHT
Deelnemersnummer: 24400

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 oktober 2017 tot en met 30 september 2022, voor het project "Immunization of mice and rats for the generation of therapeutic antibodies" met aanvraagnummer AVD2440020173105, volgens advies van Dierexperimentencommissie Utrecht. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 22 augustus 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 22 augustus 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 22 augustus 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 14 augustus 2017, ontvangen op 22 augustus 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 29 augustus 2017

Aanvraagnummer:
AVD2440020173105

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Immunization of mice and rats with protein and cells for the generation of therapeutic antibodies				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>) /	432	5% Ernstig 95% Matig	
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) /	648	5% Ernstig 95% Matig	
3.4.4.2 Immunization of mice and rats with DNA for the generation of therapeutic antibodies				
	Muizen (<i>Mus musculus</i>) /	144	5% Ernstig 95% Matig	
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) /	216	5% Ernstig 95% Matig	

Voorwaarden

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

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk maart 2023 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.

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

Aanvraagnummer:
AVD2440020173105

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.



Aanvraagnummer:
AVD2440020173105

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 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

Aanvraagnummer:
AVD2440020173105

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

Einde van een dierproef

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

Volgens artikel 13b 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 13d 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 13c 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.

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.

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.