Crucell Holland BV
external independent ethical review by DEC-CONSULT

Martje Fentener van Vlissingen, DVM, PhD, dip ECLAM
AWO @ Crucell – AAALAC accredited since 2005

Crucell

- Innovative biotech company with stock value 160 M euros
- Crucell's current pipeline programs comprise:
  - Yellow Fever vaccine
  - Influenza seasonal vaccine
  - Rabies monoclonal antibody cocktail
  - Tuberculosis vaccine
  - Malaria vaccine
  - Ebola vaccine
  - HIV vaccine
  - Factor VL/C
  - H5N1 Avian antibodies
- Uses annually several thousand rodents (mostly mice) in Leiden facility

Legal requirements

1977 Law on animal experimentation (*lex specialis,* in addition to the Law on the protection of animals), Ministry of Public health

1986 European legislation (Directive 86/609/EEC) for the protection of animals used for scientific or other experimental procedures

1996 Renewal of domestic Law on animal experimentation:

- Harmonization with European law
- Ethical review required

Intensifying the regulatory framework

1977 Dutch law for the protection of animals used for research
1986 European legislation for the same

1985 Implementation
- Art. 9 (investigators),
- Art. 14 (animal welfare officers)

1993 Implementation Art. 12 (animal caretakers and technicians),
1996 Dutch law renewed, including
- ethical review (art. 18a)
- penalties! (art. 25)

2001 Ruling on housing and care of animals for research

Outsourcing “institutional” ethical review processes,

The new law on the protection of animals used for research was introduced in 1996, and ethical review, that had been common practice in the larger institutions since the early 1980s, became compulsory.

Clearly, institutions with few animal protocols would benefit from outsourcing ethical review.

Now, 84 licensed user establishments submit their projects to 24 officially authorized Ethical review committees.

DEC-Consult was founded as an independent ethical review committee in 1997.

Legal requirements on the review committee (Art. 18a)

- 7 members at least (incl. chair)
- At least 3 of those, including the chair, not employed by the institution
- 4 areas of expertise represented in a balanced way:
  - animal experiments
  - protection of animals used for research
  - alternatives to animal testing
  - ethical review
- At least 2 members not involved in animal research

Legal requirements on the ethical review process

- Animal experiment is prohibited in the absence of a prior positive advice of a qualified review committee (art 10a), a misdemeanor
- The justification for the research must be weighed against the infraction upon the interests of the animals involved (art 10.1.b)
- No (3Rs) alternatives available, criterion: .. ‘Generally known expert opinion..’ (art 10.1.a)

15 points to consider (decree = dierproevenbesluit)

- Direct aim
- Significance for health
- Societal/scientific significance
- Specific expertise investigator
- Scientific (peer) review
- Alternatives? Why not?
- Animal model/number of animals
- Source of animals
- Re-use
- Husbandry & care, expertise of personnel
- Procedures
- Severity (6 point scale)
- Anesthesia, other reduction of severity
- (Humane) end points
- Destination of the animal

The protocol

(MSWord document with structured questions, in Dutch or English)

- Aim of the research
- Significance/justification of the research
- Scientific quality (preferred: independent peer review)
- Experimental design, procedures
- Origin of the animals, animal care
- Alternatives (what putative alternatives are available, how do these relate to the protocol, e.g. number of animals, application of refinements such as humane endpoints)
- Advice of the animal welfare officer

Review process

- Protocol (form)
- (additional questions)
- (replies to questions)
- Advice (+/-), restrictive conditions

- Amendmends
- Any unexpected events

- **Review is based on documents (form in MS-Word format)**
- **Additional information may be asked, sometimes by telephone interview, but mostly in writing (when more complex)**
- **The written advice describes justification and aim of the research, ethical considerations, and care and use of the animals**
- **Any conditions must be met (or are subject to appeal)**

- **Any unexpected events must be reported**

Annual report of committee – register of applications

protocol number

Type (new or …)

outcome

conditions (questions, remarks)

general purpose

Code nummer onderzoeksplan	Spoed	Status	Resultaat	Eindresultaat	Voorwaarden	Aantal: Opmer-kingen	Aantal: Vragen	Looptijd advies	Doel vd proef (6)	Belang vd proef (6)
EUR1044		Nieuw onderzoeksplan	Aanhouden toelichting vragen	Loopt nog op 31/12/2007		3	2		Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1045		Continuering OZP	Positief advies					1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1046		Continuering OZP	Positief advies					1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1047		Continuering OZP	Positief advies					1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1048		Continuering OZP	Positief advies					1	Andere wetenschappelijke vraag	Gezondheid/voeding
EUR1050		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					1	Andere ziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1051		Nieuw onderzoeksplan	Aanhouden toelichting vragen	Positief advies			1	1	Hart&vaatziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1052		Continuering OZP	Aanhouden toelichting vragen	Positief advies			1	1	Hart&vaatziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1053		Continuering OZP	Positief advies					1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1054		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					1	Andere wetenschappelijke vraag	Gezondheid/voeding
EUR1055		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies				2	1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1056		Continuering OZP	Positief advies					1	Onderwijs/training	Gezondheid/voeding
EUR1057		Continuering OZP	Positief advies					1	Ontwikkeling, sera vaccins / biol. producten	Gezondheid/voeding
EUR1058		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					1	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1059		Continuering OZP	Positief advies		Rapportage, Aantal dieren	1		1	Hart&vaatziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1060		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies		Rapportage	1		1	Gedrag van dieren	Gezondheid/voeding
EUR1061		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies		Modelkeuze, Rapportage	1		1	Gedrag van dieren	Gezondheid/voeding
EUR1062		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			2		0.25	Gedrag van dieren	Gezondheid/voeding
EUR1063		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1	2	1	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1064		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies				1	1	Andere wetenschappelijke vraag	Gezondheid/voeding
EUR1065		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies		Rapportage	1		1	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1066		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			2		0.25	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1067		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies				2	1	Andere wetenschappelijke vraag	Gezondheid/voeding
EUR1068		Nieuw onderzoeksplan	Aanhouden/toelichting vragen	Positief advies		3	2	1	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1069		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1		1	Andere wetenschappelijke vraag	Gezondheid/voeding
EUR1070		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies				1	1	Ontwikkeling, sera vaccins / biol. producten	Gezondheid/voeding
EUR1071		Continuering OZP	Positief advies					1	Onderwijs/training	Gezondheid/voeding
EUR1072		Continuering OZP	Positief advies					1	Onderwijs/training	Gezondheid/voeding
EUR1073	x	Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1		1	Onderwijs/training	Gezondheid/voeding
EUR1074		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			2		1	Andere ziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1075		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			3		1	Andere ziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1076		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1		2	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1077		Continuering OZP	Positief advies			1		1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1078		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1	1	2	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1079		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			3		1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1080		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1		1	Andere ziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1081		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1		1	Andere wetenschappelijke vraag	Gezondheid/voeding
EUR1082		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					1	Andere wetenschappelijke vraag	Gezondheid/voeding
EUR1083		Continuering OZP	Positief advies					1	Onderwijs/training	Gezondheid/voeding
EUR1084		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					1	Kanker bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1085	x	Continuering OZP	Positief advies		Experimentele handelingen			1	Ontwikkeling medische hulpmiddelen/toepassingen	Gezondheid/voeding
EUR1086		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies		Euthanasie	2		1	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1087		Continuering OZP	Positief advies		Rapportage		1	1	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1088		Continuering OZP	Positief advies		Rapportage			1	Hart&vaatziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1089		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1	1	1	Hart&vaatziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1090		Nieuw onderzoeksplan	Aanhouden/toelichting vragen	Positief advies			5	1	Hart&vaatziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1091		Nieuw onderzoeksplan	Aanhouden/toelichting vragen	Ingetrokken/vervallen					Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1092		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies			1		2.5	Geestes-/zenuwziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1093		Continuering OZP	Positief advies					1	Ontwikkeling, sera vaccins / biol. producten	Gezondheid/voeding
EUR1094		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					1	Ontwikkeling, sera vaccins / biol. producten	Gezondheid/voeding
EUR1095		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies		Humane eindpunten			1	Ontwikkeling, sera vaccins / biol. producten	Gezondheid/voeding
EUR1096		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies		Humane eindpunten	2	1	1	Ontwikkeling, sera vaccins / biol. producten	Gezondheid/voeding
EUR1097	x	Nieuw onderzoeksplan	Positief advies		Monitoring dieren, Rapportage			1	Ontwikkeling, sera vaccins / biol. producten	Gezondheid/voeding
EUR1098		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					2	Andere ziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1099		Nieuw onderzoeksplan	Positief advies					1	Andere ziekten bij mensen	Gezondheid/voeding
EUR1100		Continuering OZP	Positief advies					1	Hart&vaatziekten bij mensen	Gezondheid/voeding

Interaction

- **Submission of protocols (advice of AWO)**
- **Senior investigators are sometimes invited to present novel or complex research programs**
- **Committee may visit the site informally to visualize and understand the operations**
- **The committee has no supervisory task (AWO must do that, according to Dutch law)**

- **For review by AAALAC:**
  - **Contract, official committee rules**
  - **Records on protocols (advice, protocol with correspondence, amendments, interim reports, supplemental advices, et cetera)**
  - **Annual reports (public starting 2008)**
  - **Non-disclosure agreements of members**

- **NOT: minutes of meetings**

Any problems with AAALAC?

Second site visit (2007)

- AAALAC wished to see the minutes of the committee meetings (confidential, not available to institution)
  - Resolved by respecting official committee rules

- Regular oversight
  - Resolved by implementing reporting on periodic site visits by AWO

Any questions or comments?

Contract conditions on ethical review

- Ethical review is independent
- Exclusiveness (single committee serving the institution, no shopping around)
- Fixed timelines (emergency procedure at specific request of license holder, at a double fee)
- Confidentiality (all involved with DEC-Consult sign non-disclosure agreements)
- Annual contribution and terms for ending the contract
- Fixed fee per protocol, independent of the outcome of the review process or the procedure