

15



NVI

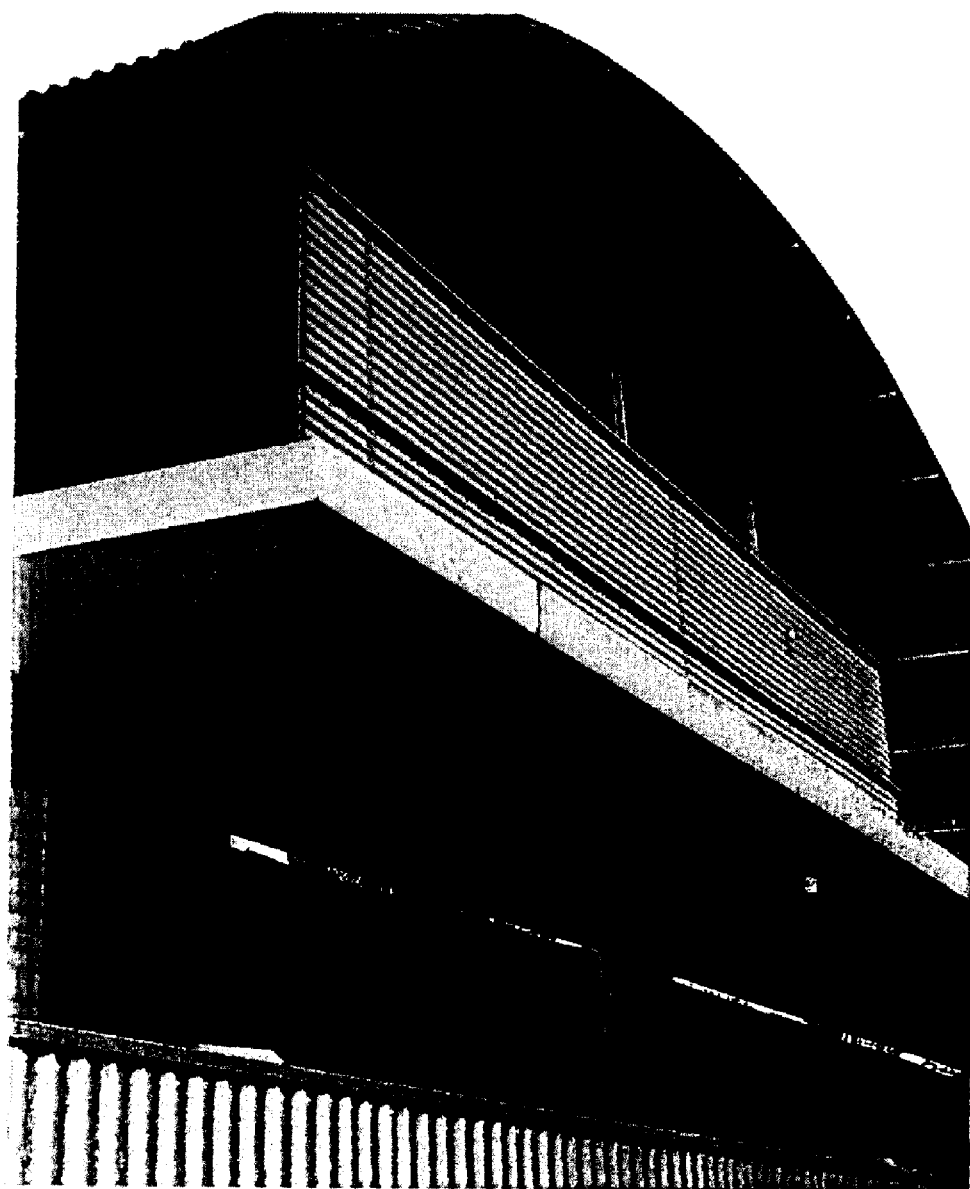
nederlands vaccin instituut

Jaarverslag DEC NVI 2007

auteur

afdeling Dierexperimentencommissie NVI

Bilthoven, mei 2007



Jaarverslag DEC NVI

Inhoud		
1.	Inleiding	4
2.	Uitgangspunten en werkwijze van de commissie	5
2.1.	Uitgangspunten	5
2.2.	Werkwijze	5
3.	De commissie	8
3.1.	Samenstelling van de commissie	8
3.2.	Aantal vergaderingen	8
4.	Overzicht van uitgebrachte adviezen.	9
5.	Dilemma's bij ethische afwegingen	10
	Bijlage 1: Samenstelling Dierexperimenten Commissie NVI 2007.	14
	Bijlage 2: CD-rom met overzicht uitgebrachte adviezen.	14

1. Inleiding

Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) levert vaccins voor de Nationale Vaccin Voorziening in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma en voor de griepvaccinatie. Verder levert het NVI reizigersvaccins en vaccins bij calamiteiten. Daarnaast voert het NVI onderzoek uit en ontwikkelt het nieuwe vaccins ten behoeve van de Nationale Vaccin Voorziening. Voor de ontwikkeling, productie en wettelijk verplichte kwaliteitscontrole van sera en vaccins is dierexperimenteel onderzoek noodzakelijk. Voordat dit onderzoek kan plaatsvinden toetst de dierexperimentencommissie NVI (DEC NVI) de ethische toelaatbaarheid van deze dierexperimenten. Zij doet dit op basis van de uitgangspunten van de Wet op de dierproeven (Wod). Deze wet stelt, in algemene zin, dat dierproeven niet zijn toegestaan, tenzij het maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang opweegt tegen het ongerief dat de proefdieren ten gevolge van het experiment kunnen ondervinden. Naast het dierexperimenteel onderzoek van het NVI beoordeelt de DEC NVI ook het dierexperimenteel onderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). In een convenant tussen het NVI en het RIVM is geregeld, dat het dierexperimenteel onderzoek van het RIVM plaats zal vinden bij het NVI. Dit convenant regelt ook de ethische beoordeling van dit onderzoek.

Het RIVM is het kenniscentrum van de rijksoverheid op het gebied van volksgezondheid en milieu. In dat kader voert het instituut onderzoek uit ter onderbouwing van het beleid en heeft het ook een plan functie op het terrein van de volksgezondheid, milieu en natuur. Deze kerntaken van het RIVM zijn bij wet beschreven. Naast het onderzoek heeft het instituut ook een taak ten aanzien van het toezicht op de gebieden van de volksgezondheid en het milieu en bij calamiteiten. Voor een deel van deze kerntaken voert het RIVM dierexperimenteel onderzoek uit. Het NVI en het RIVM zijn beide agentschappen die ressorteren onder het ministerie van VWS.

Naast de drie externe leden bestaat de DEC NVI uit medewerkers van zowel het NVI als het RIVM. De DEC NVI en haar werkwijze zijn medio 2003 officieel door het ministerie van VWS erkend.

2. Uitgangspunten en werkwijze van de commissie

2.1. Uitgangspunten

De uitgangspunten van de DEC-NVI voor de beoordeling van de ethische toelaatbaarheid van dierexperimenten zijn als volgt :

- In hoeverre houdt het onderzoek rekening met de intrinsieke waarde van het proefdier.
- Wat is het wetenschappelijk en/of het maatschappelijk belang van het beoogde experiment en wegen deze belangen op tegen de mate van ongerief en hoe verhoudt dit zich tot de taakstellingen van het NVI en het RIVM;
- Wat zijn de proefdierkundige aspecten, inclusief de zorg voor het welzijn, van het experiment.
- Welke mogelijkheden voor vervanging, vermindering en/of verfijning zijn er voor het dierexperiment en is het proefdiergebruik, in methodologische zin, verantwoord.

2.2. Werkwijze

Jaarlijks wordt een substantieel aantal aanvragen voor dierexperimenten bij de DEC NVI ingediend. Zo heeft de commissie in 2007 in totaal 355 proefopzetten behandeld. Dit is een nagenoeg even groot aantal als in het jaar 2006. Voor de behandeling van deze proefopzetten wordt de volgende procedure gevolgd die een verantwoorde ethische afweging borgt en de beoordeling van de stroom aan proefopzetten beheersbaar houdt.

Uitgangspunt hierbij is dat alle, voor een verantwoorde afweging noodzakelijke, informatie op schrift ter beschikking staat van de DEC. De proefopzetten, alsmede de DEC adviezen, worden in een geautomatiseerd bestand opgeslagen.

Het dierexperimenteel onderzoek op het NVI en het RIVM wordt ingedeeld in een drietal categorieën, te weten:

1. Nieuw, nog niet eerder op het RIVM/NVI uitgevoerd, project/onderzoek;
2. Onderdeel van lopend project;
3. Dierexperiment vallend onder een masterprotocol (op grond van wettelijke bepaling).

De eerste categorie *Nieuw project/onderzoek* omvat dierexperimenteel onderzoek dat nog niet eerder is uitgevoerd of waarvan de beoordeling door de DEC langer dan 12 maanden geleden heeft plaatsgevonden. Deze proefopzetten worden altijd in een plenaire DEC vergadering besproken. De DEC zal de verantwoordelijke onderzoekers voor een mondelinge toelichting uitnodigen.

De tweede categorie *Onderdeel van lopend project* betreft dierexperimenteel onderzoek dat voortvloeit uit onderzoek dat reeds door de DEC met een positief advies is gehonoreerd en niet binnen de categorie 1 valt. Voor dit type onderzoek dient in de proefopzet aangegeven te worden welke resultaten of overwegingen hebben geleid tot het ontwerpen van het dierexperiment. Er dient tevens verwezen te worden naar de beschrijving van en de resultaten verkrijgen uit vorige, hieraan gerelateerde, proefopzetten. Proefopzetten binnen deze categorie worden altijd ter beoordeling aan de DEC voorgelegd. Wanneer de gepresenteerde informatie voldoende uitgebreid en inzichtelijk is, kan dit middels een schriftelijke procedure. Voor deze proefopzetten heeft de DEC twee beoordelingsmomenten per maand, te weten de reguliere maandelijkse DEC bijeenkomst en een schriftelijke ronde tussendoor.

De derde categorie *Dierexperiment vallend onder een masterprotocol* is alleen van toepassing op dierexperimenten die plaatsvinden op grond van een wettelijke bepaling en routinematig uitgevoerd worden. Voor deze categorie verloopt de behandelingsprocedure in de DEC als volgt. Dit type dierexperimenten kent door het wettelijk voorgeschreven karakter een grote mate van routine. In principe is de experimentele opzet telkens hetzelfde. Daarnaast is het specifieke doel en de gebruikte diersoort hetzelfde. Alleen het test-agens varieert. Dit type dierexperiment kan geclusterd worden in de vorm van een masterprotocol. Dit masterprotocol bevat naast de gebruikelijke informatie omtrent de experimentele opzet, de proefdiersoort, proefdierkundige aspecten en een uitgebreide en inzichtelijke toelichting voor de DEC, ook argumentatie voor het clusteren en het aantal dieren dat voor de reeks dierproeven nodig is. Het 'masterprotocol' wordt in een plenaire DEC vergadering toegelicht. Bij een positief advies bepaalt de DEC de geldigheidsduur van het advies en het aantal proefdieren dat bij dit 'masterprotocol' hoort. De beoordeling van de uit het masterprotocol voortkomende proefopzetten is aan het DEC secretariaat gemandateerd. Het onderzoek waarvoor de 'masterprotocol-procedure' gevolgd wordt, betreft met name het werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek van vaccins.

Minimaal één keer per jaar zal de projectleider/onderzoeker door de DEC uitgenodigd worden om een toelichting te geven op de resultaten van het onderzoek, op de dierexperimentele ontwikkelingen en de (on)mogelijkheden van alternatieven voor de betreffende dierproeven.

3. De commissie

3.1. Samenstelling van de commissie

De samenstelling van de dierexperimenten commissie van het NVI in 2007 is weergegeven in bijlage 1. De commissie voldoet aan de voorwaarden zoals omschreven in artikel 18a, tweede lid van de Wet op de Dierproeven.

Zoals eerder aangegeven wenst de DEC positief te reageren op de maatschappelijke behoefte aan meer openheid. Daarom staat de DEC niet onwelwillend tegen de openbaarmaking van het jaarverslag met uitzondering van de gegevens van natuurlijke personen en andere tot de persoon herleidbare gegevens, alsmede bedrijfs- en fabricage gegevens. De DEC gaat ervan uit dat op grond van artikel 10 en 11 van de Wet openbaarheid van bestuur bijlage 1 niet voor openbaarmaking in aanmerking zal komen.

3.2. Aantal vergaderingen

De proefopzetten en projecten zijn besproken in 11 plenaire bijeenkomsten van de DEC. Daarnaast heeft de DEC twaalf schriftelijke rondes georganiseerd. In drie gevallen heeft het Klein Comité, bijgestaan door een proefdierdeskundige, een voorlopig advies uitgebracht.

4. Overzicht van uitgebrachte adviezen.

Op de bijgevoegde CD-rom is een overzicht gegeven van alle proefopzetten waarover een advies is uitgebracht, met inbegrip van de duur van het experiment en de eventuele nadere voorwaarden, conform de dierproevenregeling d.d. 20 november 1996. Elk advies heeft ook een korte samenvatting van het doel van het experiment. De adviezen zijn gerangschikt naar het doeleinde van de proef en hebben allen een geldigheidsduur van 12 maanden. De bestanden op de CD-rom zijn middels een wachtwoord beveiligd ter voorkoming van ongewenste ontsluiting van de gegevens van natuurlijke personen en andere tot de persoon herleidbare gegevens, alsmede bedrijfs- en fabricage gegevens.

5. Dilemma's bij ethische afwegingen

Kort weergegeven stoelt de beoordeling van de proefopzetten op een tweetal pilaren, te weten de ethische uitgangspunten (zie ook paragraaf 2.1) en de interactieve wijze van behandeling van proefopzetten in dialoog met de onderzoekers.

De DEC heeft een lange en positieve ervaring met de interactieve beoordeling van proefopzetten. Hoewel de gekozen werkwijze intensief is, leidt deze beoordelingsmethodiek vaak tot een optimalisering van de proefopzetten ten aanzien van het verantwoord omgaan met proefdieren. Deze optimalisering vindt overigens in samenspraak met de onderzoekers plaats en heeft in veel gevallen betrekking op de 3 V-aspecten van de Wod, te weten vermindering, verfijning en/of vervanging van dierexperimenteel onderzoek.

Door de gekozen werkwijze blijven de discussies in de DEC niet alleen beperkt tot de inhoud van de protocollen sec, maar wordt bij de beoordeling de context van het onderzoek nadrukkelijk betrokken. Dit gebeurt nadrukkelijker wanneer het een beoordeling betreft van bijvoorbeeld aanvragen op projectniveau.

In het afgelopen jaar heeft de DEC een tweetal projectvoorstellen ter beoordeling voorgelegd gekregen waarin de ontwikkeling van een zebravis-model als een 'alternatief' voor onderzoek met muizen werd beschreven. Eén van de projectvoorstellen betreft

Het andere projectvoorstel behelst de ontwikkeling van een transgeen zebravismodel (DNA-repair deficiënt model) voor het humaan kankeronderzoek. In dit onderzoek gaat het om de ontwikkeling van een 'alternatief' model voor de transgene muizenmodellen die een rol spelen in het kankeronderzoek. Hoewel het gebruik van

transgene muizenmodellen en genomics-technieken een duidelijke invloed hebben op een vermindering en verfijning van dierexperimenteel onderzoek, zijn deze modellen nog onvoldoende geschikt voor bijvoorbeeld 'high-throughput screening' van stoffen op carcinogene potentie. Een zebrafismodel op basis van antisense morpholino oligonucleotiden kan hiervoor uitkomst bieden.

Ondanks dat beide projectvoorstellen de ontwikkeling van een alternatief behelzen, heeft de DEC verschillend geoordeeld over beide modellen. Met name het doel van het onderzoek heeft de doorslag gegeven bij de verschillende oordelen. Zo is de DEC van mening dat het niet noodzakelijk is om dierexperimenteel onderzoek te verrichten naar de

Dit feit is genoegzaam erkend.

Aangezien het onderzoek niet gericht is op mogelijke behandelingsstrategieën, maar de

DEC dit dierexperimenteel onderzoek niet opportuun daar genotoxische eigenschappen van stoffen ook op andere wijzen dan in een diermodel getest kunnen worden. Daarnaast is het de DEC onduidelijk of de voorgestelde classificatiestrategie effectief is voor het uiteindelijke doel, het reguleren van de markt, omdat onvoldoende inzicht is verkregen in de relevantie van de te ontwikkelen classificatiecriteria. Uiteindelijk heeft de DEC negatief geadviseerd over de ontwikkeling van dit transgeen zebrafismodel

De ontwikkeling van het zebrafismodel als 'alternatief' voor transgene muizenmodellen voor het humaan kankeronderzoek heeft van de DEC een positief advies gekregen omdat de DEC overtuigd is van de mogelijkheden om dit model als screeningsmodel te kunnen gebruiken voor het testen van stoffen op hun carcinogene potentie, mede omdat de resultaten van dit onderzoek gerelateerd kunnen worden aan het onderzoek in transgene muizenmodellen.

Inactivated Polio Vaccin (IPV) kan op meerdere wijzen geproduceerd worden. De twee meest gangbare wijzen zijn: - de productie in een VERO cellijn (VERO-IPV) en - de productie in een celkweek van apenniercellen (MKC-IPV). Voor deze laatste methode is het voor elke productierun nodig de cellen uit nieren van makaken te isoleren. De VERO-celijn is een zogenaamde established cell-line en kan onbeperkt doorgeweekt worden. Bij de beoordeling van de proefopzet voor het verkrijgen van de apennieren heeft de DEC uitgebreid gediscussieerd over de ethische toelaatbaarheid van dit dierexperiment. Immers conform de Wet op de

dierproeven is het verboden 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. Omdat IPV ook in een cellijn geproduceerd kan worden, is er een alternatief voorhanden. Met name het feit of er daadwerkelijk een alternatief voorhanden is, is een belangrijk aspect in de discussie geweest. Voor de Nederlandse markt produceert het NVI alleen het VERO-IPV. Dit product is, ondermeer als onderdeel van een vaccincombinatieproduct in Nederland sinds 2004 geregistreerd en toegelaten. Op basis van dit gegeven kan men stellen dat er een, onder deskundigen heersende, opvatting bestaat dat IPV geproduceerd kan worden anders dan door middel van een dierproef, immers registratie-autoriteiten hebben hun goedkeuring gegeven voor dit product. Het MKC-IPV wordt uitsluitend voor een externe partij geproduceerd, die dit product buiten Nederland op de markt brengt. In de betreffende landen is het MKC-IPV geregistreerd en toegelaten. De externe partij heeft nog geen registratie en toelating voor het VERO-IPV. Een minderheid van de DEC-leden is daarom van mening dat het VERO-IPV in praktische zin nog geen alternatief is voor het MKC-IPV. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het feit dat een eventuele registratie van het VERO-IPV van de externe partij niet binnen redelijke termijn geregistreerd en toegelaten zal kunnen worden in verband met noodzakelijk geacht onderzoek. Totdat de resultaten van dit onderzoek aan de registratie-autoriteiten aangeleverd is en de registratie voltooid is, achten deze DEC-leden het gerechtvaardigd het MKC-IPV te produceren en zijn derhalve bereid onder voorwaarden een positief advies voor de isolatie van de apennieren af te geven. Bij deze overweging is onder andere de problematiek met betrekking tot de uitvoering van de klassieke LD-50 test betrokken. Deze uitvoering hiervan is, in het kader van de Wod, verboden. In de OECD richtlijn 401 wordt een drietal gevalideerde en geaccepteerde alternatieven beschreven. Wanneer een buitenlandse registratieautoriteit hier expliciet omvraagt, kan in uitzonderingsgevallen een ontheffing voor de klassieke LD-50 test verleend worden. Omdat een eventueel negatief advies ten aanzien van het dierexperiment belangrijke commerciële consequenties zal hebben met betrekking tot de leveringsverplichtingen van het NVI aan de externe partij, heeft de DEC nadrukkelijk in haar discussies betrokken. heeft hier aan toegevoegd dat het staken van de productie van het MKC-IPV ten behoeve van het buitenland een aanzienlijk probleem voor de volksgezondheid in diverse landen zou kunnen betekenen.

Alle argumenten wegende heeft uiteindelijk heeft de meerderheid van de DEC besloten toch een negatief advies af te geven voor de isolatie van de apennieren. De meerderheid acht de productie van het IPV op VERO-cellen wel een reëel alternatief. Hierbij is tevens in ogenschouw genomen dat nationale registratie-autoriteiten niet unaniem oordelen. Verder acht de meerderheid der DEC-leden een eventueel probleem ten aanzien van de vaccinvoorziening op korte termijn minder reëel, gezien het feit dat er meerdere IPV-producten in het buitenland geregistreerd zijn. Het meerderheidsstandpunt is aan de vergunninghouder ter kennis gebracht en deze heeft het advies van de DEC in acht genomen.

Bijlage 1: Samenstelling Dierexperimenten Commissie NVI 2007.

Naam	Deskundigheid	Arbeids- verhouding	Betrokken bij dierproeven
1. * voorzitter	alternatieven voor dierproeven	Extern	Ja
2. secretaris	alternatieven voor dierproeven	NVI	Ja
3. * vice-voorzitter	ethische toetsing	Extern	Nee
4.	beschermings- proefdienaren	RIVM	Ja
5.	dierproeven	NVI	Ja
6.	ethische toetsing	Extern	Nee
7.	dierproeven	RIVM	Ja
8.	beschermings- proefdienaren	NVI	Ja

*Leden van het Klein Comité. Afhankelijk van de beschikbaarheid en de aard van het dierexperiment hebben deze leden in 2007 in het Klein Comité geparticipeerd.

Adviseurs

functionaris ex artikel 14 Wod

functionaris ex artikel 14 Wod

hoofd Gemeenschappelijk Proefdierlaboratorium

Bijlage 2: CD-rom met overzicht uitgebrachte adviezen.