

DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE

NV ORGANON

Jaarverslag 2010

Secretariaat DEC-Organon

Post adres: Postbus 20

5340 BH Oss

E-mail: dec.organon@organon.com

Inhoudsopgave

	Pagina
1. INLEIDING	1
2. SAMENSTELLING	2
3. WERKWIJZE	
Aanmelden van onderzoeksplannen	3
Beoordeling en toetsing	4
Kleine DEC	4
4. WERKZAAMHEDEN	
Gasten	5
Elektronische dossiervorming	5
Externe contacten	6
Intranet	6
5. UITGEBRACHTE ADVIEZEN	6
ADDENDUM	
1. Position paper NV Organon	8
2. AKZO Nobel Research and Technology Chemicals.	11
3. Casus	14
4. Beoordelingsresultaat	16

1. INLEIDING

De Dierexperimentencommissie Organon (DEC-Organon) is in 1977 ingesteld bij ministeriële goedkeuring. Zij voert haar activiteiten uit conform haar reglement en artikel 10A van de Wet op de dierproeven. In deze wet is vastgelegd dat dierproeven verboden zijn, tenzij de overheid deze gerechtvaardigd vindt en hiervoor een vergunning heeft afgegeven. De vergunninghouder laat zich aangaande dierproeven adviseren door een DEC. Voor alle aan haar voorgelegde onderzoeksvoorstellen met dierproeven wordt door de DEC-Organon een ethische afweging gemaakt tussen het belang van de dierproef en het ongerief dat proefdieren daarbij zullen ondervinden. De vergunninghouder kan alleen dierexperimenten laten uitvoeren wanneer hiervoor door de DEC positief is geadviseerd.

In het verslagjaar 2010 heeft de DEC-Organon adviezen uitgebracht aan een tweetal vergunninghouders te weten:

- MSD te Oss en
- AKZO Nobel Research and Technology Chemicals te Arnhem

MSD vestiging te Oss (voorheen Organon, Oss) is een farmaceutisch bedrijf waarvan de activiteiten gericht zijn op ontwikkeling, productie en kwaliteitsbeheer van geneesmiddelen. De uitgevoerde dierproeven vloeien voort uit de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening. Deze schrijft voor dat, voordat geneesmiddelen klinisch getest mogen worden, eerst experimenten op dieren uitgevoerd dienen te worden die aannemelijk maken dat de betreffende middelen in mensen effectief en veilig zijn. Ook ten behoeve van de vrijgifte van geneesmiddelen worden door de overheid allerlei voorwaarden gesteld waarbij dierproeven veelal een vereiste zijn. De overname door MSD heeft niet geleid tot veranderingen in het standpunt met betrekking tot dierproeven. Voor details betreffende de visie van MSD op dierproeven wordt daarom verwezen naar de NV Organon Position Paper: Animal Experimentation (addendum 1)

AKZO Nobel Research and Technology Chemicals onderzoekt het milieurisico van stoffen die bij productieprocessen gebruikt worden of gevormd. De uitgevoerde dierproeven vloeien voort uit EU wetgeving; Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Deze *directives en regulations* schrijven voor dat voor het testen van stoffen standaard richtlijnen gebruikt moeten worden (bij voorkeur OECD) om zoveel mogelijk bruikbare informatie uit de testen te kunnen destilleren. De dierproeven (vissen) binnen AKZO Nobel Research and Technology Chemicals worden daarom uitgevoerd conform standaard richtlijnen (OECD, EEC, ISO, OPTTS) en ook bij voorkeur volgens good laboratory practice in overeenstemming met Directive 87/12.

AKZO Nobel Research and Technology Chemicals beoogt het aantal noodzakelijke visexperimenten en de mate van ongerief te beperken en voert daartoe een actief beleid.

In overleg met de vergunninghouder heeft de DEC-Organon besloten, ook in het licht van de overnames, om per augustus 2010 te stoppen met het beoordelen van de visexperimenten voor AKZO Nobel Research and Technology Chemicals. De vergunninghouder is verzocht contact op te nemen met een DEC die ervaring heeft met het beoordelen van onderzoek met vissen én internationale wet- en regelgeving omtrent visexperimenten goed kan beoordelen.

2. SAMENSTELLING

De DEC-Organon was in het rapportagejaar samengesteld uit acht leden, waarvan er drie geen dienstverband hadden met de vergunninghouder. De functies en deskundigheden van de leden zijn vermeld in de onderstaande tabel. Twee artikel 14 functionarissen, die de dierexperimentele plannen op proefdierkundige aspecten hebben getoetst en geaccordeerd, wonen de DEC vergaderingen bij maar zijn geen lid van de commissie. Zij geven desgevraagd toelichting op ingediende plannen en rapporteren over proefdierkundige ontwikkelingen aan de vergunninghouder en aan de DEC.

Tabel 1: samenstelling DEC-Organon

Functie in DEC	Functie/ professionele ervaring	Relatie tot vergunninghouder	Deskundigheid in DEC
Voorzitter	Hoogleraar Farmacologie	Geen	Ethische toetsing
Vice-voorzitter	Afdelingshoofd, art 9 functionaris	Werknemer Organon	Alternatieven voor dierproeven
Secretaris	Sectieleider, art 9 functionaris	Werknemer Organon	Dierproeven
Lid	Zoologisch analist, art. 12 functionaris	Werknemer Organon	Dierproeven
Lid	Onderzoeker toxicologie, art 9 functionaris	Werknemer Organon	Proefdieren en hun bescherming
Lid	Hoogleraar Farmacologie	Geen	Alternatieven voor dierproeven
Lid	Voormalig gynaecoloog	Geen	Ethische toetsing
Lid	Zoologisch analist, art. 12 functionaris	Werknemer Organon	Proefdieren en hun bescherming
Notulist	Zoologisch analist, art. 12 functionaris	Werknemer Organon	Geen

3. WERKWIJZE

Aanmelding van onderzoeksplannen

Plannen voor dierexperimenteel onderzoek worden beschreven in een Animal Experimentation Plan (AEP). Een AEP bestaat uit een of meer samenhangende dierproeven die een gezamenlijk doel dienen. Een AEP wordt ontwikkeld door een onderzoeker (of team van onderzoekers) en in eerste instantie binnen de afdeling getoetst op wetenschappelijke en strategische aspecten door de wetenschappelijk verantwoordelijken en zonodig bijgesteld. Na goedkeuring door het afdelingshoofd, wordt het vervolgens voorgelegd aan een art 14 functionaris en beoordeeld op proefdierkundige aspecten en zonodig bijgesteld. Pas na goedkeuring door inhoudelijke deskundigen en proefdierdeskundigen, kan de onderzoeker een AEP ter beoordeling voorleggen aan de DEC-Organon. Dit brengt met zich mee dat er zelden onrijpe onderzoeksvoorstellen worden ingediend.

Tabel 2 Traject voor indiening van onderzoeksplan bij DEC

Onderwerp	Verantwoordelijk ondertekenaar
Opstellen AEP (dierexperimenten)	Onderzoeker (art. 9 functionaris)
Toetsing van het door de onderzoeker ingediende AEP:	
Vraagstelling onderzoek	Wetenschappelijk hoofd
Belang onderzoek	Wetenschappelijk hoofd
Deskundigheid van degene die opzet en uitvoering bepaald	Wetenschappelijk hoofd
Wetenschappelijke kwaliteit	Wetenschappelijk hoofd
Keuze aantal/soort dieren	Wetenschappelijk hoofd
Herkomst/huisvesting/behandeling proefdieren	Artikel 14 functionaris
Aard/ frequentie/duur ingrepen	Artikel 14 functionaris
Betrokken mate van ongerief	Artikel 14 functionaris
Toepassing verdovende en/of pijnstillende middelen	Artikel 14 functionaris
Doden van en/of bestemming proefdier	Artikel 14 functionaris

In een AEP wordt een beschrijving gegeven van het doel van het onderzoek (vraagstelling, wetenschappelijk/maatschappelijk belang, onderlinge samenhang van de dierproeven, alternatieven, materiaal en methoden. Daarnaast geeft het plan een meer gedetailleerde beschrijving van alle dierproeven (modellen) inclusief de aantallen dieren, ingrepen, verwacht ongerief ed.), die nodig zijn om de vraagstelling van het AEP te beantwoorden. Aangegeven wordt welke dierexperimenten, in welk stadium van het onderzoek, uitgevoerd zullen gaan worden. Tevens wordt aangegeven hoeveel dierexperimenten per diermodel uitgevoerd zullen worden en hoeveel dieren er per model nodig zullen zijn. Het is niet

toegestaan het aangegeven aantal dieren te overschrijden. AEP's kunnen onderzoek omvatten dat meerdere jaren in beslag neemt. Er wordt echter voor maximaal twee jaar goedkeuring voor uitvoering gegeven. Verlenging van een AEP gaat altijd gepaard met een beschrijving van de bevindingen in de voorafgaande periode.

Beoordeling en toetsing

Binnengekomen AEP's worden geagendeerd en met de overige vergaderstukken ten minste vier dagen voor de vergadering toegestuurd aan alle commissieleden. Elk AEP wordt ter vergadering besproken. Alle onderwerpen, waaronder de issues beschreven in tabel 2, kunnen door ieder commissielid ter tafel worden gebracht wanneer hij of zij dat relevant acht. De Cie vormt zich een beeld van het doel en het belang van het onderzoek en weegt deze af tegen de belasting van de proefdieren en hun aantallen. Hierbij wordt de keuze en uitvoering van de dierproeven en hun samenhang besproken tegen de achtergrond van de drie V's (Verfijning, Vermindering, Vervanging). Wanneer een AEP vragen oproept of onduidelijkheden bevat die niet in de vergadering kunnen worden beantwoord en een advies in de weg staan, worden deze schriftelijk aan de indiener gemeld. De indiener wordt verzocht schriftelijk te reageren en zonodig het AEP aan te passen. Deze vragen betreffen soms administratieve of kleine inhoudelijke aanpassingen. De vergadering kan in dergelijke gevallen een "positief advies onder voorbehoud" afgeven en de afhandeling delegeren naar de "Kleine DEC". Grotere inhoudelijke aanpassingen komen terug in de vergadering. De bespreking leidt tot een van de onderstaande oordelen:

- positief advies
- positief advies onder voorbehoud van bevredigende beantwoording van specifieke vragen (afhandeling door de "Kleine DEC")
- geen advies. De aanvraag wordt aangehouden. Na bevredigende beantwoording van vragen en aanpassingen komt het AEP opnieuw in de voltallige DEC-vergadering
- negatief advies

De DEC-Organon is van oordeel dat de uitvoering van dierproeven gebaat is bij een goede communicatie tussen de commissie en de onderzoekers. Wanneer zij niet tot een positief oordeel kan komen, kiest zij ervoor om de dialoog met de onderzoeker te zoeken teneinde deze tot aanpassing van de plannen te bewegen. Als voorbeeld voor een dergelijke dialoog is een *casus* opgenomen (zie addendum 2). Door deze handelwijze zal een negatief advies slechts bij zeer hoge uitzondering worden gegeven.

Kleine DEC

De kleine DEC bestaat conform het reglement uit minimaal drie leden waaronder de voorzitter. Zij vergadert zonodig, éénmaal per week in de vorm van een teleconferentie, op verzoek van de secretaris of vice-voorzitter. De

leden van de kleine DEC krijgen tijdig de agenda en vergaderstukken voorgelegd. De kleine DEC is gerechtigd op verzoek van de plenaire DEC vergadering zaken af te handelen. Op grond van de haar toegekende bevoegdheden, kan de kleine DEC in bijzondere gevallen plannen van advies voorzien. Hiertoe behoren op zichzelf staande experimenten en / of modificaties in modellen van een AEP. De kleine DEC neemt deze alleen in behandeling, als aan alle volgende voorwaarden wordt voldaan:

- Ongerief is 3 (op de schaal van 6) of kleiner
- Het gaat om een beperkt aantal dieren
- Het experiment is onvoorzien en incidenteel
- Het experiment heeft een spoedeisend karakter

Verder is behandeling slechts mogelijk, na goedkeuring door het wetenschappelijke hoofd en door de artikel 14 functionaris. De kleine DEC brengt van haar activiteiten schriftelijk verslag uit in de eerstvolgende plenaire DEC vergadering.

4. WERKZAAMHEDEN

De DEC-Organon is elf keer in plenaire vergadering bijeen geweest. De kleine DEC heeft negentien keer vergaderd (voor uitgebrachte adviezen zie 5).

Gasten

In het verslagjaar werd de Vice President Research Oss, tevens vergunninghouder van de MSD vestiging Oss uitgenodigd om de DEC te informeren over nieuwe ontwikkelingen en de gevolgen van bedrijfsovername voor dierexperimenteel onderzoek.

Daarnaast werden zes maal onderzoekers uitgenodigd om de DEC op de hoogte te brengen van nieuwe ontwikkelingen rond dierproeven en proefdieraccommodaties, een toelichting te geven op het belang van een onderzoekslijn, of door de DEC gewenste aanpassingen in het onderzoeksplan te bespreken.

Elektronische dossiervorming

Door de DEC-Organon werd in 2006 een ontwikkeltraject ingezet om te komen tot elektronische dossiervorming van onderzoeksplannen (eAEP). Doel hiervan is om de administratieve last voor onderzoekers én voor het DEC secretariaat te verminderen. Vanaf juni 2007 is het eAEP in gebruik.

Onderzoekers kunnen via het elektronische systeem onderzoeksprojecten indienen met een maximale looptijd van 2 jaar. In de zomer van 2008 heeft een evaluatie plaats gevonden en werden noodzakelijke aanpassingen doorgevoerd. In het 2^{de} kwartaal 2009 is de upgrade van het nieuwe eAEP beschikbaar gekomen voor gebruik door de onderzoekers. In 2010 is een aanvang gemaakt om ook een elektronisch amendement te maken.

Externe contacten

De NV Organon DEC is lid van de NVDEC en is dan ook op de vergaderingen vertegenwoordigd. In maart 2010 werd door 4 leden van de DEC deelgenomen aan de nascholingsdag (thema: Nut en noodzaak) georganiseerd door de NVDEC.

Intranet

De DEC heeft binnen MSD (Organon) een website (intranet) en sharepoint die informatie en artikelen bevat voor de artikel 9, 12 en 14 functionarissen rond de uitvoering en toetsing van dierproeven. Deze site is toegankelijk voor MSD werknemers.

5. UITGEBRACHTE ADVIEZEN

Na beoordeling door wetenschappelijke hoofden en de artikel 14 functionarissen werden in totaal 98 aanvragen (92 nieuwe aanvragen + 6 verlengingen van bestaande AEPs) met samen 220 nieuwe modellen, van een advies voorzien. Hiervan werden 3 AEP's na majeure aanpassingen bij 2^e of 3^e beoordeling geaccordeerd en werden 46 AEP's pas van een positief advies voorzien na beantwoording van vragen of verzoeken om verbeteringen uit de vergadering. Eén AEP werd naar aanleiding van commentaar van de DEC teruggetrokken en is vervangen door een nieuw onderzoeksplan.

In 2010 zijn er 57 amendementen op bestaande plannen ingediend. Aan 1 amendement werd een voorwaarde verbonden en 3 amendementen werden pas van een positief advies voorzien na beantwoording van vragen of verzoeken om verbeteringen uit de vergadering. Verder zijn er nog 6 meldingen geweest van onderzoeken die bij een CRO worden uitgevoerd. Omdat deze onderzoeksplannen door de DEC van de betreffende CRO worden getoetst, zijn ze door de DEC-Organon niet van advies voorzien (voorkoming dubbele toetsing) en daarom niet dit jaarverslag opgenomen.

UITGEBRACHTE ADVIEZEN PER VERGUNNINGHOUDER

- AKZO NOBEL CENTRAL RESEARCH**

Doel van de dierproeven: Testen van potentieel schadelijke stoffen voor het milieu.

In 2010 geen nieuwe aanvragen behandeld.

- NV ORGANON, ONDERDEEL VAN MSD**

Doel: Ontwikkeling geneesmiddelen

Uitgesplitst per aandachtsgebied

	AEP	Modellen
Production, control and assays		
Quality Affairs	1	8
Development		
Drug safety	30	66
Research sections		
Endocrinology / Hormone dependent disorders	8	13
Immunology	19	40
DMPK & safety	6	12
Reproductive Medicine	22	53
Animal Housing and Experimentation	6	28
Aanvraag voor verlenging	6	
Melding van uitbesteding	(6)*	
TOTAAL	98	220
Amendementen op reeds goedgekeurde AEPs	57	

* Niet meegeteld geen advies overuitgebracht

Oss, maart 2011

Addendum 1

NV Organon Position Paper animal experimentation

Introduction

It is not possible at present to develop new medicines without animal tests. Morally and legally the pharmaceutical industry is obliged to test potential new medicines rigorously to ensure that they are as effective and as safe as possible. Organon fully accepts that animal studies are still a necessary part of the research and testing processes which lead to the development of new medicines and which contribute significant knowledge relevant to human health and safety.

At the same time, Organon believes that the number of animals required should be kept to a minimum by making maximum use of in-vitro techniques and by using appropriate statistical methods. The animals used in experiments should be treated humanely and be subjected to the least stressful experimental methods and housing conditions.

Why animals are needed

The human organism is so complicated that it is not feasible to make an acceptable estimation of the effect of a new active substance on the human body on the basis of its molecular structure and/or chemical properties alone. Animal research is necessary in order to gain a better understanding of the body's function in sickness and in health, and to evaluate the efficacy and safety of a new substance that may become a candidate for development as a new medicine for man.

With reference to the company's responsibility for drug safety, Organon recalls that under the World Medical Association Declaration of Helsinki, biomedical research must be based, amongst others, on animal experimentation.

Today, in vitro test methods and the expensive use of computer studies provide important information which helps scientists determine which substances have the potential to become new medicines. As much information as possible is derived from these methods, which have contributed significantly to the marked reduction in the number of animals used in recent years. Nevertheless, it is vital to conduct animal studies before doctors and scientists can justify testing a new medicine in people.

This is because the effects (both wanted and unwanted) of a medicine will ultimately depend on what happens when all the body's systems interact together. Medicines in the whole body can have many effects which do not

occur 'in the test tube' when using tissue culture and similar techniques. Nor, given the current state of our biological knowledge, can they be simulated in the necessary detail on a computer.

Only well-designed animal studies can bridge the gap. The remarkable biological similarity between ourselves and animals, together with the wealth of knowledge available about the biology of the various laboratory animal species, means that most of the potential effects of a medicine in man can be predicted from well-designed animal studies. In fact, all countries which regulate the approval of new medicines demand evidence from animal studies before they will allow medicines or vaccines to be tested and used in patients.

Biotechnology has played a significant part in the development of well-designed animal studies. Technological advances such as transgenesis, amongst others, have revolutionized biomedical research and provided a major impetus to the pharmaceutical industry because of the unprecedented potential for discovery of new drug therapies and allowing drugs to be used in humans earlier. Transgenesis permits more precise animal models to be developed and may improve scientific insight, while often reducing the severity of procedures used in existing animal models. Thus biotechnology, and genetic modification of animal in particular, are viewed as a very promising, possibly crucial technology, with far reaching consequences for our society.

ORGANON'S VIEW

- While Organon believes that human welfare must take priority, we also believe that animal welfare must be respected and provided for. The company's standpoint on animal testing can be summarized as follows:
- Organon acknowledges and accepts that, for the time being, animal tests are inevitable for the reliable and safe development of new medicines.
- Considering the need for new medicines, animal testing is ethically acceptable, provided that the company's responsibility towards patients is permanently weighed against its responsibility for animal welfare.
- Within Organon, an independent Animal Experiments Committee safeguards the ethical framework in which animal testing is permissible. This Committee not only review every animal study beforehand, but also carefully follows its implementation.
- Animal studies should only be used when no other properly validated methods exists which can provide at least equivalent information. Furthermore, the availability of the results of each test must outweigh the discomfort of the animals(s) and maximum care must be taken in the design and performance of each test.

- The company continuously aims for the development and recognition of alternative testing methods.
- Organon fully accepts its responsibility at all times for the humane care and a compassionate approach to laboratory animals before, during and after experimental procedures.
- Organon adheres to the national and international rules and regulations in the field of animal research and recognizes its responsibility to obey the spirit as well as the letter of the law.

Addendum 2

AKZO Nobel Research and Technology Chemicals.

Reduced Fish Use in Acute Ecotoxicity Testing of Chemicals

Objective

European chemical regulation requires the testing of chemicals for acute ecotoxicity to algae, *Daphnia* and fish ("base set ecotoxicity data"). Data from the most sensitive species is used in the classification and labeling of substances and in the derivation of a PNEC for risk assessment purposes. In contrast to algae or *Daphnia*, the welfare of fish is of concern and they are often protected in the same ethical or legal fashion as other vertebrates. As such, any initiative aimed at reducing, refining or replacing fish use in toxicity testing is to be welcomed. Accordingly, a rationale for reduced fish use in acute ecotoxicity testing based on the replacement of the fish LC50 (median lethal concentration) with an acute threshold test based on benchmarking against algae or *Daphnia* data is presented here.

Background

Fish Use – Total Numbers: The European Commission's third report (1) on animals use in the European Union (14 Member States) indicates that 614,234 fish were used in 1999, which is significantly fewer than the 1,112,791 used in 1996 (13 Member States). In 1999, 71% were used "in experiments for selected purposes" and 29% for toxicological and safety evaluation purposes. A conservative estimate is that approximately 1 million individual fish are used for research and regulatory purposes per year in the EU Member States. It is expected that the new chemical policy will increase the number of fish needed for ecotoxicity testing to at least 4.4 million in the proposed testing period (2).

Fish Use - Acute Toxicity Testing: In the European Union, the tests for notification of new chemicals are carried out according to Annex V of *Council Directive 67/548/EEC*, which involves acute toxicity for fish (method C.1), acute toxicity for *Daphnia* (C.2), and the algal growth inhibition test (C.3) (3,4). These European testing methods are equivalent to the OECD guidelines (i.e., TG203, TG202 & TG201 respectively). The number of fish used per toxicity test is at least 42 and possibly 60. This corresponds to a requirement for at least seven but preferably ten fish per concentration of the test compound, and at least five concentrations plus a control (this excludes any fish used in range finding).

Relative Sensitivity: The New Chemical Database (NCD) at the European Chemicals Bureau (ECB) contains data on new chemical substances submitted for notification in the European Union under the Dangerous Substances Directive (67/548/EEC). All entries are based on the standard

tests detailed above. Of the three test systems, the algal toxicity test was the most sensitive giving the lowest EC₅₀ value in 42% of cases, followed by *Daphnia* in 22% and fish in 16% of cases. In 19% of cases, there was no difference in sensitivity (5). Comparisons of relative sensitivity of algae, *Daphnia* and fish are also available at http://www.jrc.cec.eu.int/more_information/download/ecbfish.pdf.

Proposal

Given the concerns regarding fish welfare and the demonstrated sensitivity of algae or *Daphnia* relative to fish, it is proposed that standard acute toxicity test of fish for regulatory purposes should no longer employ the LC₅₀, but rather be based on the principle of acute threshold testing (incorporating a step-down approach) based on benchmarking against previously generated algal and *Daphnia* EC₅₀ values. Exactly such a pragmatic approach has previously been proposed within the context of testing and registration of new pharmaceutical actives (6). The basic rationale envisages testing at one concentration - corresponding to the lowest EC₅₀ from initially obtained the algal or *Daphnia* tests - plus an appropriate control (using 5 fish in both the test concentration and in the control). If there is no toxicity in fish after 96 hours, then the non-vertebrate data are used for Classification and Labeling or for the PNEC. If significant mortalities (e.g., >2) occur after 24 hours exposure to the threshold concentration, then a "step-down" exposure is made whereby additional fish are exposed to a single lower concentration for 96 hours using a step down factor of 3.2. Under such circumstances an LC₅₀ can be interpolated using data from the successive tests. In the case of the historical data from the NCD, such a testing strategy would have employed only 10 fish (as opposed to 42 – 60 fish) in at least 64% of cases.

Necessary Actions

Success in the adoption of this approach is dependent upon acceptance by regulators. There are precedents in mammalian toxicology (e.g., OECD TG420, TG423 and TG425). Adoption of this proposal for use in REACH (and indeed the interim period before REACH implementation) necessitates consultation and agreement with the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM) and the ECB. Following such endorsement, it can be widely applied and the full potential benefits in reduction of fish numbers used in fish toxicity can be realized. This proposal has two advantages over proposals based on use of fish cells *in vitro* (7). Primarily, there can be no concerns regarding loss of sensitivity or protection as the method delivers the same understanding of toxicity with fewer fish. Secondly, the potential advantages can be realized immediately, whilst *in vitro* methods using fish cells will be subjected to validation.

References

- (1) Commission of the European Communities (2003). Report from the Commission to the Council and the European Parliament. Third report from the commission to the Council and the European Parliament on the statistics on the number of animals used

for experimental and other scientific purposes in the Member States of the European Union. COM(2003)19 final, 175pp. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

(2) IEH (2001). Testing requirements for proposals under the EC White Paper Strategy for a Future Chemicals Policy (Web report W6), Leicester, UK, Institute for Environment and Health. Web site <http://www.le.ac.uk/ieh/webpub/webpub.html> (Accessed 09.02.04).

(3) Anon. (1967). Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. *Official Journal of the European Communities* L196, 1-5.

(4) Anon. (1992). Council Directive 92/32/EEC of 30 April 1992 amending for the seventh time Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. *Annex V. Official Journal of the European Communities* L154, 1-29.

(5) Weyers, A., Sokull-Klüttgen, B., Baraibar-Fentanes, J. & Vollmer, G. (2000). Acute toxicity data: a comprehensive comparison of results of fish, Daphnia, and algae tests with new substances notified in the European Union. *Environmental Toxicology and Chemistry* 19, 1931-1933.

(6) Hutchinson, T.H., Barrett, S., Busby, M., Constable, D., Hartmann, A., Hayes, E., Huggett, D., Länge, R., Lillicarp, A.D., Straub, J.O. & Thompson, R. (in preparation). A strategy to reduce the numbers of fish used in acute ecotoxicity testing of pharmaceuticals.

(7) Castaño *et al.*, (2004). The Use of Fish Cells in Ecotoxicology'- The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 47. Web site <http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam47.htm> (accessed 09-02-04).

Addendum 3

Casus: internationale verschillen in verplichte dierproeven

Hieronder wordt een voorbeeld beschreven van de beoordeling van een Animal Experimentation Plan (AEP). De Casus heeft betrekking op een milieu toxicologisch onderzoek dat uitgevoerd wordt om aan internationale wet en regelgeving te kunnen voldoen. Dit voorbeeld is gekozen om te wijzen op dilemma's die kunnen voortvloeien uit verschillen tussen nationale in wet en regelgeving.

Achtergrond

Bij een milieu toxicologisch instituut in Nederland, komt een opdracht binnen van een Amerikaans bedrijf, voor de beoordeling van een 'novel chemical entity' op zijn toxiciteit bij vissen, ten behoeve van de vrijgifte van de stof voor gebruik. Omdat de stof het oppervlaktewater zal bereiken, acht de Amerikaanse autoriteit het o.m. noodzakelijk de toxiciteit bij vissen te bepalen. De onderzoekers bij dit instituut hebben expertise op het gebied van milieu toxicologisch onderzoek met vissen, en voeren dergelijke testen regulier uit volgens OECD of EEC richtlijnen. De onderzoekers leggen hun onderzoeksvoorstel vast in een AEP en leggen dit voor positieve advisering aan hun vergunninghouder voor aan de DEC-Organon.

Onderzoeksvraag

Wat is de mortaliteit van vissen tijdens blootstelling gedurende maximaal 96 uur aan een van verschillende concentraties (max 100 mg/l) van de stof? (LC50 bepaling).

Uitvoering

De onderzoeker wil het experiment uitvoeren volgens de OECD richtlijn. Voor dit experiment zijn dan 15 vissen nodig voor een dose-finding studie (een grofmazige test bedoeld om globaal doseringen te vinden voor de definitieve test) en 42 vissen voor de definitieve test (bedoeld om met de vereiste nauwkeurigheid de toxische concentratie van een stof te kunnen vaststellen).

DEC advies

Het voorstel komt ter beoordeling bij de DEC en wordt besproken in de voltallige vergadering. Deze betreft in haar overwegingen dat

1. het gaat om een onderzoek met een maatschappelijk belang (veiligheid van een stof), niet alleen voor NL of EU maar mondiaal
2. het bij LC50 experimenten gaat om problematisch type onderzoek vanwege het verwachte hoge ongerief
3. de proef met minimale aantallen proefdieren wordt uitgevoerd, volgens de in Europa en Nederland geldende internationale richtlijnen.

Aan de ene kant wordt vastgesteld dat het hier gaat om een internationaal voorgeschreven dierproef, die noodzakelijk is om de nieuwe stof te kunnen vrijgeven, anderzijds bestaat sterk het gevoel dat het om een ouderwets type dierproef gaat die vervangen zou moeten worden door een test met andere organismen. De DEC adviseert positief aan de vergunninghouder.

De onderzoeker stuurt het voorgenomen onderzoeksprotocol naar de Amerikaanse opdrachtgever. Deze weigert met het plan akkoord te gaan omdat de Amerikaanse autoriteiten een anders opgezette dierproef vragen, namelijk volgens de OPPTS richtlijn. Volgens die voorschriften zal het aantal benodigde vissen in de definitieve test toenemen van 42 naar 140. Uit communicatie met deskundigen die bekend zijn met de Amerikaanse registratie procedures, blijkt dat het uitvoeren van de proef volgens de Europese richtlijnen niet zal leiden tot vrijgifte van de stof in de USA.

Daarop stuurt de onderzoeker de DEC een amendement op het eerder goedgekeurde AEP, met het verzoek de proef te mogen uitvoeren met 140 dieren volgens de Amerikaanse richtlijnen. Opgemerkt wordt dat deze toename in aantal niet gecompenseerd wordt door een reductie in het verwachte ongerief. Het amendement wordt voor de volgende plenaire DEC vergadering geagendeerd en uitvoerig besproken. Hierbij komen ondermeer de volgende vragen aan de orde:

1. Moet de DEC zich selectief gebonden achten aan in NL en/of Europa geldende richtlijnen?
2. Als een uitspraak over LC50 gedaan kan worden met 42 dieren mogen zij dan akkoord gaan met een dierproef met 140 dieren?
3. Waarom zou een NL DEC verantwoording nemen voor de implementatie van richtlijnen in de USA?
4. Waarom niet afwijzen en opdrachtgever adviseren de test te laten uitvoeren door een Amerikaans instituut, volgens de daar geldende richtlijnen in overeenstemming met de daar geldende dierproeven wet en regelgeving?

De DEC besluit geen positief advies uit te brengen en verwijst het onderzoeksvoorstel terug naar de indiener.

Addendum 4

Beoordelingsresultaat

In onderstaand overzicht is per vergunninghouder en per dierproef aangegeven:

1. Beoordelingsresultaat van de 98 aanvragen (92 nieuwe aanvragen + 6 verlengingen van bestaande AEPs) en 57 amendementen op reeds goedgekeurde AEPs gerubriceerd in de volgende categorieën:
 - A. Positief advies bij eerste beoordeling (49 aanvragen + 54 amendementen).
 - B. Positief advies bij eerste beoordeling, onder voorbehoud van bevredigende beantwoording van specifieke vragen (46 aanvragen + 3 amendementen).
 - C. Aanvraag aangehouden bij eerste beoordeling. Positief advies van aangepaste voorstellen bij 2^e of 3^e beoordeling door DEC (3 aanvragen).
 - D. Negatief advies (geen).
2. Doeleinde proef volgens coderingssysteem WOD.
3. Duur van de proef.
4. De periode waarvoor toestemming is gegeven om de proeven uit te voeren.

Codering doel van de proef volgens registratie code:

- | | |
|----|--|
| 01 | Onderzoek m.b.t. de mens: ontw. Sera vaccins / biol. producten |
| 03 | Onderzoek m.b.t. de mens: Ontwikkeling geneesmiddelen |
| 04 | Onderzoek m.b.t. de mens: productie/controle/ijking |
| 05 | Onderzoek m.b.t. de mens:ontwikkelingen Med. hulpmiddelen / toepassingen |
| 07 | Onderzoek m.b.t. de mens: andere ijkingen |
| 10 | Onderzoek m.b.t. het dier: : Ontwikkeling geneesmiddelen |
| 11 | Onderzoek m.b.t. het dier: productie/controle/ijking |
| 16 | Onderzoek m.b.t. industrie. |
| 29 | Onderwijs/training |
| 37 | Wetenschappelijke vraag |

Codes redenen voorwaarden en vragen gesteld door de DEC aan de verantwoordelijke onderzoeker(s), voorafgaand aan het advies aan de vergunninghouder:

I	Wettelijke bevoegdheden en regelgeving:
1	Verantwoordelijke onderzoeker
2	Andere regelgeving
3	Bevoegdheid/deskundigheid
4	Toezicht tijdens experiment
II	Doel, belang, (externe) wetenschappelijke beoordeling
5	Doel onderzoek/vraagstelling
6	Belang onderzoek: wetenschappelijk en/of maatschappelijk
7	Wetenschappelijke beoordeling
8	Ethische afweging
III	Het experiment
9	Proefopzet
10	Biotechnische handelingen
11	Anesthesie/analgesie
12	Euthanasie
13	Humane eindpunten
14	Eerst pilot uitvoeren
15	Looptijd
16	Fasering
17	Onderbouwing aantal dieren / dierexperimenten
IV	3 V's
18	Vermindering (biostatistische onderbouwing aantal dieren)
19	Verfijning
20	Vervanging
V	Gegevens proefdieren
21	Diersoort
22	Herkomst dieren
23	(Schatting) omvang fokoverschotten
24	Bestemming overtollige dieren/hergebruik
VI	Ongerief
25	Inschatting ongerief
26	Aangetast fenotype
VII	Diversen
27	(Tussentijdse) rapportage
28	Huisvesting
29	Wettelijke regelgeving / richtlijnen

Animal Experimentation Plan (AEP) in 2010**Vergunninghouder NV Organon, onderdeel van MSD te Oss**

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
Research section – Endocrinology / hormone dependent disorders							
E10A01 HG	A			01	03	36	2 jaar
E10A02 HG	B	6, 9		01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar
				02	03	5	
				03	03	< 1 (1 dag)	
E10A03 HG	B	9, 10		01	03	1	2 jaar
E10A04 DA	B	5, 7		01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar
E10A05 HG	B	9	24, 27	01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
E10A06 AG	B	7, 9, 10, 17, 18		01	03	2.5	2 jaar
				02	03	2.5	
				03	03	2.5	
				04	03	5	
E10A07 HG	A			01	03	43	2 jaar
E10A08 HG	B	7, 9, 10, 17	17, 18	01	03	10	2 jaar
E10A09 AE	--(A)			01	03	2	2 jaar

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
Research section – DMPK & Safety							
G10A01 RS	B	7		01	03	6	2 jaar
G10A02 RU	A			01	03	1	2 jaar
G10A03 RU	—(A)			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
G10A04 RU	C	5, 7, 8		01	03	1.5	2 jaar
				02	03	< 1 (2 dgn)	
G10A05 RU	B	5, 7, 9, 29		01	03	1	2 jaar
				02	03	1	
				03	03	1	
G10A06 AS	B	5, 17, 9		01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	03	< 1 (1 dag)	
				03	03	2	
				04	03	2	
G10A07 RU	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden- vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
Research section – Animal Care and Experimentation							
H10A01 JP	A			01	04	18	2 jaar
				02	04	20	
H10A02 JP	A			01	29	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	29	< 1 (1 dag)	
				03	29	< 1 (1 dag)	
				04	29	< 1 (1 dag)	
				05	29	< 1 (1 dag)	
				06	29	< 1 (1 dag)	
				07	29	< 1 (1 dag)	
				08	29	< 1 (1 dag)	
				09	29	< 1 (1 dag)	
				10	29	< 1 (1 dag)	
				11	29	< 1 (1 dag)	
				12	29	< 1 (1 dag)	
				13	29	< 1 (1 dag)	
				14	29	< 1 (1 dag)	
H10A03 JP	B	5, 7		01	04	18	2 jaar
H10A04 JP	A			01	37	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	37	< 1 (1 dag)	
				03	37	< 1 (1 dag)	
				04	37	< 1 (1 dag)	
				05	37	< 1 (1 dag)	
				06	37	< 1 (1 dag)	
				07	37	< 1 (1 dag)	
H10A05 JP	A			01	37	26	2 jaar
				02	37	26	
				03	37	26	
H10A06 JP	A		9, 10	01	04	18	2 jaar
				02	04	20	
H10A07 JP	—(A)			01	04	20	2 jaar

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
Research section – Immunology							
I10A01 CD	B	5, 9		01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	03	< 1 (1 dag)	
I10A02 MV	A			01	03	< 1 (2 dgn)	2 jaar
I10A03 DV	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	03	< 1 (1 dag)	
				03	03	< 1 (2 dgn)	
				04	03	< 1 (1 dag)	
I10A04 MV	A		6, 10	01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	03	< 1 (1 dag)	
I10A05 MV	A			01	03	9	2 jaar
I10A06 MV	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	03	9	
				03	03	< 1 (1 dag)	
				04	03	< 1 (1 dag)	
				05	03	< 1 (1 dag)	
I10A07 JD	B	9, 10		01	03	4	2 jaar
I10A08 JD	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
I10A09 BD	A			01	03	< 1 (2 dgn)	2 jaar
I10A10 ET	A			01	03	3	2 jaar
I10A11 MV	B	7, 9		01	03	3	2 jaar
				02	03	1	
I10A12 MV	B	9		01	03	1	2 jaar
				02	03	< 1 (1 dag)	
I10A13 BD	B	5, 6, 8		01	01	25	2 jaar
I10A14 BD	B	6, 8		01	01	4	2 jaar
				02	01	25	
				03	01	25	
I10A15 CH	B	9, 10		01	03	5	2 jaar
				02	03	10	
				03	03	< 1 (1 dag)	
				04	03	5	
I10A16 DV	B	6, 7, 8, 9		01	03	1	2 jaar
				02	03	1	
				03	03	1	
				04	03	1	
I10A17 BD	B	6, 8, 9		01	03	5	2 jaar
				02	03	5	
				03	03	5	
I10A18 BD	B	6, 7, 8		01	01	25	2 jaar

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
I10A19 ET	B	7, 9		01	03	3	2 jaar
				02	03	3	

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
Research section – Reproductive Medicine							
R10A01 HD	B	5, 6, 7, 8, 9, 10, 17		01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar
				02	03	< 1 (4 dgn)	
				03	03	< 1 (3 dgn)	
R10A02 MB	C	5, 6, 8, 9		01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar
				02	03	1.5	
R10A03 RL	B	5, 9, 10, 17		01	03	3	2 jaar
				02	03	< 1 (1 dag)	
				03	03	3	
				04	03	1.5	
R10A04 HD	A		10, 27	01	03	22	2 jaar
R10A05 MB	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
R10A06 MG	—(A)			01	03	10	2 jaar
R10A07 RL	A			01	03	< 1 (4 dgn)	2 jaar
				02	03	3	
				03	03	5	
				04	03	52	
				05	03	< 1 (1 dag)	
				06	03	< 1 (2 dgn)	
				07	03	7	
				08	03	1	
				09	03	< 1 (3 dgn)	
				10	03	< 1 (3 dgn)	
				11	03	1.5	
				12	03	< 1 (1 dag)	
R10A08 RL	A			01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar
R10A09 MB	B	7, 9		01	03	2	2 jaar
R10A10 HD	A			01	10	18	2 jaar
R10A11 RL	B	7		01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar
R10A12 RP	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
R10A13 RL	A			01	29	1.5	2 jaar
R10A14 MB	B	5, 7, 9		01	03	3	2 jaar
				02	03	< 1 (4 dgn)	
R10A15 RL	A			01	03	9	2 jaar

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
R10A16 HD	B	5, 6		01	03	2	2 jaar
				02	03	2	
R10A17 HD	A			01	03	6.5	2 jaar
				02	03	5	
				03	03	52	
				04	03	52	
				05	03	1	
				06	03	< 1 (1 dag)	
R10A18 HD	B	5, 7		01	03	13	2 jaar
				02	03	< 1 (4 dgn)	
				03	03	< 1 (3 dgn)	
				04	03	2	
R10A19 MB	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	03	3	
				03	03	1	
R10A20 RL	B	17, 19		01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
R10A21 HD	A			01	03	3	2 jaar
R10A22 PG	B	9, 11		01	03	4	2 jaar
				02	03	4	
R10A23 RP	B	9, 17		01	03	2	2 jaar
				02	03	2	

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
Research section – Quality Affairs							
Q10A01 MP	A			01	04	1	2 jaar
				02	04	1	
				03	04	< 1 (5 dgn)	
				04	11	1	
				05	04	< 1 (4 dgn)	
				06	04	1	
				07	11	< 1 (5 dgn)	
				08	11	1	

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
Research section – Drug Safety							
S10A01 BH	B	9, 21		01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
S10A02 DD	A			01	03	52	2 jaar
S10A03 GH	B	5, 7		01	03	2	2 jaar
				02	03	8	
				03	03	2	
S10A05 GJ	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
S10A06 AS	B	6, 24		01	03	1	2 jaar
				02	03	1	
				03	03	13	
				04	03	13	
				05	03	< 1 (1 dag)	
				06	03	< 1 (1 dag)	
				07	03	< 1 (1 dag)	
				08	03	< 1 (1 dag)	
				09	03	< 1 (1 dag)	
				10	03	2	
				11	03	2	
S10A07 AK	B	9, 18		01	03	2	2 jaar
S10A08 WS	B	5, 6, 7, 8		01	03	2	2 jaar
				02	03	2	
				03	03	2	
S10A09 AK	A			01	03	3	2 jaar
				02	03	3.5	
				03	03	< 1 (1 dag)	
				04	03	< 1 (1 dag)	
				05	03	< 1 (1 dag)	
				06	03	2	
				07	03	2	
				08	03	< 1 (1 dag)	
				09	03	< 1 (1 dag)	
				10	03	1	
				11	03	< 1 (1 dag)	
				12	03	1	
S10A10 AK	--(A)			01	03	< 1 (2 dgn)	2 jaar
S10A11 BH	B	5, 7, 17		01	03	4	2 jaar
S10A12 MS	B	5, 6, 7, 8		01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar
S10A13 MS	B	5, 6, 7, 8		01	03	< 1 (5 dgn)	2 jaar
				02	03	1.5	
S10A15 AK	A			01	03	1	2 jaar
				02	03	2	

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden voor- waarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
S10A16 AS	B	9		01	03	13	2 jaar
				02	03	4	
				03	03	4	
S10A17 RS	A		24	01	29	< 1 (1 dag)	2 jaar
				02	29	< 1 (1 dag)	
				03	29	< 1 (1 dag)	
				04	29	< 1 (1 dag)	
				05	29	< 1 (1 dag)	
				06	29	< 1 (1 dag)	
S10A18 GH	A			01	03	1	2 jaar
				02	03	1	
				03	03	1.5	
S10A19 MS	A			01	03	< 1 (4 dgn)	2 jaar
S10A20 RS	A			01	03	< 1 (1 dag)	2 jaar
S10A21 BH	A			01	03	4	2 jaar
				02	03	4	
S10A22 JP	B	5, 6, 7, 8		01	03	< 1 (4 dgn)	2 jaar
S10A23 JP	B	5, 6, 7, 8, 25		01	03	3	2 jaar
S10A24 AK	A			01	03	2	2 jaar
S10A25 JP	B	5, 6, 7, 8, 25		01	03	3	2 jaar
S10A26 JK	A			01	03	4.5	2 jaar
				02	03	4.5	
S10A27 EK	--(A)			01	03	1	2 jaar
S10A28 LB	B	9, 10		01	03	2	2 jaar
S10A29 AK	A		5, 9	01	03	< 1 (2 dgn)	2 jaar
				02	03	< 1 (2 dgn)	
S10A30 JK	B	9, 17		01	03	4	2 jaar
S10A31 GH	B	7, 17, 25		01	03	1	2 jaar
				02	03	4.5	
S10A32 AK	B	15, 17		01	03	4	2 jaar
S10A33 WS	B	6, 7		01	03	< 1 (3 dgn)	2 jaar

Verzoek voor verlenging van reeds beoordeelde onderzoeksplannen (AEPs) in de periode 2008.

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
A08A04 PT	A			01	16	< 1 (3 dgn)	6 maanden
E08A15 FD	A			01	03	< 1 (3 dgn)	8 maanden
				02	03	< 1 (2 dgn)	
				03	03	10	
				04	03	19	
				05	03	2	
				06	03	< 1 (1 dag)	
				07	03	< 1 (3 dgn)	
				08	03	< 1 (3 dgn)	
				09	03	< 1 (2 dgn)	
H08A01 ML	A			01	37	26	6 maanden
				02	37	26	
				03	37	26	
H08A03 ML	A			01	37	< 1 (1 dag)	3 maanden
				02	37	< 1 (1 dag)	
				03	37	< 1 (1 dag)	
				04	37	< 1 (1 dag)	
				05	37	< 1 (1 dag)	
				06	37	< 1 (1 dag)	
				07	37	< 1 (1 dag)	
I08A12 RS	B	9, 18		01	03	< 1 (1 dag)	12 maanden
				02	03	< 1 (1 dag)	
				03	03	< 1 (1 dag)	
				04	03	1.5	
				05	03	< 1 (1 dag)	
				06	03	1	
T08A08 CH	A			01	03	5	12 maanden
				02	03	5	
				03	03	5	
				04	03	6.5	

Ingediend onderzoeksplan dat na overleg is teruggetrokken en vervangen door nieuwe onderzoeksplannen

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	volg- nummer	Doel van de proef	Duur van de proef (weken)	Looptijd advies
S10A14 MS	C	5, 6, 7, 8		01	03		2 jaar

Amendement op lopende onderzoeksplannen.

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	Reden voor aanvraag
A08A04 01 PT	B	5, 6, 7, 8	zie ook casus	Uitbreiding van quotum
E09A02 01 DA	A			Aanpassing in tekst
E09A07 01 t/m 03 HG	A			Wijziging in model 2
E09A20 01 DA	A			Aanpassing in tekst
E10A01 01 HG	A			Wijziging in model
E10A02 01 t/m 03 HG	A			Wijziging in model 1 en toevoegen van een nieuw model
E10A05 01 HG	A			Aanpassing/uitbreiding van model
E10A05 01 HG	A			Aanpassing tekst
E10A05 01 HG	A			Aanpassing tekst
E10A06 01 t/m 04 AG	A			Aanpassing model 1 en 4
E10A08 01 HG	A			Aanpassing tekst
G09A32 01 RU	A			Aanpassing tekst
G09A37 01 t/m 02 RU	A			Quotum uitbreiding model 2
G10A01 01 RS	A			Aanpassing tekst
G10A07 01 RU	A			Aanpassing model 1
H08A03 01 t/m 07 ML	A			Aanpassing model 2
H10A01 01 t/m 02 JP H10A0601 t/m 02 JP H10A07 01 JP	A		17	Aanpassing model
I09A08 01 t/m 04 BD	A			Aanpassing tekst
I09A10 01 t/m 06 BD	A			Aanpassing model 3 en 5
I09A10 01 t/m 06 BD	A			Quotum uitbreiding model 3 en 5
I09A17 01 t/m 04 RS	A			Aanpassing tekst
I10A06 01 t/m 05 MV	B	5, 6, 27		Aanpassing model 2
I10A07 01 JD	A			Aanpassing tekst
I10A15 01 t/m 04 CH	B	7, 9, 10		Aanpassing model 1
I10A16 01 t/m 04 DV	A			Aanpassing model 1 en 3
R09A05 01 t/m 07 PV	A			Uitbreiding met 1 model
R09A05 01 t/m 07 PV	A			Aanpassing model 4
R09A08 01 t/m 06 PV	A			Aanpassing model 1
R09A08 01 t/m 06 PV	A			Aanpassing model 5
R09A16 01 t/m 08 PG	A			Aanpassing model 7
R09A16 01 t/m 08 PG	A			Aanpassing model 3
R09A27 01 t/m 02 MG	A			Aanpassing model 1
R09A28 01 MB	A			Quotum uitbreiding model 1
R09A29 01 RL	A			Aanpassing model

Amendement op lopende onderzoeksplannen.

Projectnummer	Beoordelings- resultaat - Advies	Reden - vragen	Reden - voorwaarden	Reden voor aanvraag
R10A01 01 t/m 03 HD	A		9, 4	Quotum uitbreiding
R10A03 01 t/m 04 RL	A			Aanpassing model 3
R10A07 01 t/m 12 RL	A			Uitbreiding met 1 model
R10A08 01 RL	A			Aanpassing model 1
R10A08 01 RL	A			Aanpassing tekst
R10A11 01 RL	A			Aanpassing tekst
R10A23 01 t/m 02 RP	A			Aanpassing tekst
Q10A01 01 t/m 08 MP	A			Quotum uitbreiding model 7
Q10A01 01 t/m 08 MP	A			Quotum uitbreiding model 1,4 en 7
Q10A01 01 t/m 08 MP	A			Quotum uitbreiding model 4
S09A24 01 t/m 03 MS	A			Aanpassing tekst
S09A26 01 t/m 15 GJ	A			Uitbreiding met 1 model
S09A28 01 t/m 14 GJ	A			Quotum uitbreiding model 7
S09A40 01 t/m 05 MS	A			Quotum uitbreiding model 3
S09A40 01 t/m 05 MS	A			Aanpassing model 3
S10A06 01 t/m 11 AS	A			Aanpassing model 3, 4 , 10 en 11
S10A09 01 t/m 12 AK	A			Aanpassing model 6 en 7
S10A18 01 t/m 03 GH	A			Aanpassing model 2
S10A21 01 t/m 02 BH	A			Quotum uitbreiding model 1
S10A22 01 JP	A			Aanpassing tekst
S10A23 01 JP	A			Aanpassing tekst
S10A25 01 JP	A			Aanpassing tekst
S10A26 01 t/m 02 JK	A			Aanpassing model 1