

# Jaarverslag 2012 van de Dierexperimenten Commissie WIL Research Europe B.V.

## 1. Inleiding

In 2012 heeft DEC NOTOX, in verband met de naamsverandering van het bedrijf van de vergunninghouder, ook een nieuw naam gekregen, namelijk DEC WIL Research Europe B.V. Dit is gemeld aan de inspectie en als zodanig goedgekeurd. DEC NOTOX en als zodanig dus ook DEC WIL Research Europe B.V. is erkend door de Minister van VWS per 5 maart 1999.

In dit verslag over het jaar 2012 wordt een overzicht gegeven van de door de Dierexperimenten Commissie (DEC) van WIL Research Europe B.V. verrichte werkzaamheden, die de Wet op de Dierproeven van haar vraagt.

De DEC van WIL Research Europe is een onafhankelijke commissie die de vergunninghouder van WIL Research Europe B.V. adviseert.

Over het algemeen wordt er alleen advies uitgebracht aan de vergunninghouder van WIL Research Europe B.V. In een enkel geval kan er ook advies uitgebracht worden aan een andere vergunninghouder. Dat is in 2012 niet gebeurd.

De DEC heeft tot taak het adviseren aan de vergunninghouder omtrent de ethische toelaatbaarheid van voorgenomen dierproeven. Dit betreft de onderwerpen genoemd in Artikel 2 (tweede en derde lid), 9, 10, 10b, 11, 12, en 13 van de Wet, in het bijzonder het afwegen van het ongerief van de proefdieren in relatie tot het wetenschappelijke en maatschappelijke belang, dat met de voorgestelde proef wordt beoogd. Deze beoordeling wordt gedaan aan de hand van een onderzoeksplan, dat vooraf wetenschappelijk moet zijn goedgekeurd.

## 2. Algemeen gedeelte

Het werkgebied van WIL Research Europe B.V. behelst hoofdzakelijk het doen van dierproeven ten behoeve van de registratie van industriële en agrochemicaliën en farmaceutica. De meerderheid van deze dierproeven wordt uitgevoerd conform wettelijke richtlijnen en voorschriften.

Zoals in het regelement is beschreven, wordt met twee categorieën van protocollen gewerkt.

### Standaardprotocollen

Voor de categorie standaardprotocollen is door de DEC een lijst opgesteld met standaardprotocollen waarvoor gedurende maximaal 1 jaar goedkeuring wordt verleend, onder de voorwaarde dat de dierproeven binnen een standaardprotocol onderling slechts verschillen in de aard van de teststof en de doseringsniveaus. Dit wordt de standaardprotocollenlijst genoemd. Het betreft studies die regelmatig uitgevoerd worden vanwege en conform wettelijke bepalingen en ten behoeve van registratie van stoffen, en met biotechnische handelingen volgens standaard operating procedures (SOP's).

Indien er wijzigingen in het standaardprotocol zijn die betrekking hebben op het aantal dieren, ongerief, duur, speciale technieken en dergelijke, dan wordt het protocol of een amendement daarop wel voor beoordeling aan de DEC voorgelegd.

De inhoudelijke aspecten en gebezigde uitvoeringspraktijken van protocollen van de voornoemde standaardprotocollenlijst worden jaarlijks door de proefdierdeskundige geëvalueerd en aan de DEC voorgelegd en daarmee besproken. Met name betreft dit de ongeriefscores en eventuele voorstellen in verband met de ontwikkeling van alternatieven voor een gehele dierproef of onderdelen ervan in het kader van de "3 V's" benadering en uitvoering volgens de "state of the art".

Zo wordt het tevoren verwachte ongerief (prospectieve beoordeling) vergeleken met het tijdens/na de uitvoering van de proeven waargenomen ongerief protocol (retrospectieve beoordeling). In het kader van de 3V's wordt ook gekeken naar verfijning van doserings- en afname technieken en eventuele gewijzigde testrichtlijnen. De bevindingen worden in de eerstvolgende plenaire vergadering van de DEC besproken. Indien er uit de evaluatie geen essentiële verschillen tussen de verwachte en de waargenomen ongeriefscores naar voren komen en de protocollen nog in de laatste twee jaar zijn uitgevoerd dan wel weer worden verwacht, wordt de lijst van deze categorie protocollen weer voor maximaal 12 maanden goedgekeurd.

#### Niet standaardprotocollen

De categorie niet-standaardprotocollen wordt gevormd door protocollen die niet op de standaardprotocollenlijst staan. Deze protocollen moeten vooraf aangemeld worden aan de DEC en beoordeeld worden door de DEC voordat ze tot uitvoering mogen komen.

Er vindt altijd een schriftelijke consultatieronde plaats via e-mail. Aan elk protocol wordt een (externe) rapporteur en een co-rapporteur toegewezen die toezicht houden op de consultatieronde en verantwoordelijk zijn voor een adequate beoordeling.

De tussentijds beoordeelde protocollen worden op de eerstvolgende plenaire DEC - vergadering nogmaals ingebracht en besproken.

Protocollen worden door de studieleider opgesteld conform de voor het betreffende experiment geldende richtlijnen en de aanvullende informatie van de sponsor/opdrachtgever. Tevens wordt er bij het protocol een begeleidend schrijven geschreven waarin aanvullende informatie met betrekking tot de studie wordt vermeld. Dit is informatie met betrekking tot onder andere de teststof, het doel van de proef, resultaten van eerdere studies, verwachte effecten, het verwachte ongerief en overweging van mogelijke alternatieven. Een door de studieleider getekend exemplaar wordt bij de secretaris ingeleverd die dan bepaalt of deze aan een kleine commissie (kleine DEC: bestaande uit de voorzitter en twee leden, bijgestaan door de adviseur), dan wel aan de voltallige DEC wordt voorgelegd, waarna verspreiding plaatsvindt. De voorzitter bewaakt samen met de secretaris het benodigde quorum voordat advies wordt gegeven aan de vergunninghouder.

Naast deze procedures kan de studieleider bij kleine aanpassingen aan het protocol via een amendement als eerste de proefdierdeskundige benaderen die dan direct toestemming kan geven, of in samenspraak met de kleine DEC een advies uitbrengen.

Achteraf worden deze amendementen dan altijd tijdens de eerstvolgende plenaire vergadering met de DEC besproken.

In plaats van protocollen zijn er nog standaardprocedures (SOP's). Dit zijn technische procedures die elk jaar worden uitgevoerd ter ondersteuning van maar niet in het kader van een studie. Dit betreft bijvoorbeeld technieken vastgelegd in SOP's die moeten worden geoefend door (nieuwe) medewerkers of bloedafname ten behoeve van laboratoriumanalyses.

Van alle protocollen die door de DEC beoordeeld zijn, inclusief die op de standaardprotocollenlijst, wordt achteraf bekeken wat het ongerief tijdens de dierstudie is geweest. Deze resultaten worden jaarlijks in maart gerapporteerd naar de overheid. Tijdens de eerstvolgende DEC-vergadering worden deze geëvalueerd; de protocollen die een ongerief hebben gescoord dat hoger of lager is geweest bij de eindbeoordeling dan wat de studieleiders, de proefdierdeskundige en de DEC oorspronkelijk hadden geschat, worden nader bekeken. Van deze laatste protocollen wordt besproken wat de reden voor vooral het hogere ongerief was en hoe dat een volgende keer voorkomen kan worden. Het kan ook zijn dat blijkt dat het ongerief van tevoren te hoog was geschat.

Indien nodig vindt de terugkoppeling van individuele studies ook plaats tijdens de DEC-vergadering, of als de proefdierdeskundige dit nodig acht en/of als de DEC dit als voorwaarde heeft gesteld bij haar advies.

Aan het begin van het registratiejaar 2012 is er een protocol, 06-114 Single dose toxicity study by intravenous and oral dosing in Wistar rats van de lijst afgevoerd. Dit protocol werd het afgelopen jaar niet uitgevoerd en er werd op dat moment geen aanvraag meer verwacht voor het lopende jaar.

### **3. Samenstelling van de commissie.**

De samenstelling van de DEC WIL Research Europe B.V. in het jaar 2012 was als volgt:

Voorzitter: deskundigheid - dierproeven, alternatieven, ethiek – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven ja.

Lid 1 (plaatsvervangend voorzitter): deskundigheid - dierproeven, alternatieven – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven nee.

Lid 2 (secretaris): deskundigheid – dierproeven, bescherming - arbeidsverhouding ja - betrokken bij dierproeven ja.

Lid 3: deskundigheid - dierproeven, ethiek – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven nee.

Lid 4: deskundigheid - dierproeven, alternatieven – arbeidsverhouding nee – betrokken bij dierproeven nee.

Lid 5: deskundigheid - dierproeven, bescherming – arbeidsverhouding ja – betrokken bij dierproeven ja.

Lid 6: deskundigheid - dierproeven, bescherming – arbeidsverhouding ja – betrokken bij dierproeven ja.

Lid 7: deskundigheid - dierproeven, bescherming – arbeidsverhouding ja – betrokken bij dierproeven ja.

Adviseur: Proefdierdeskundige.

De kleine commissie ('kleine DEC') bestaat uit de voorzitter, 2 leden en de adviseur.

Daarnaast is er een (freelance) proefdierdeskundige aangesteld, die tijdens afwezigheid van de vaste proefdierdeskundige mag waarnemen, en dus ook als adviseur van de commissie mag en kan optreden.

#### **4. Aantal vergaderingen**

Er zijn zes plenaire vergaderingen geweest; daarnaast is via e-mail de voltallige DEC geconsulteerd. Indien nodig is er ook telefonisch contact geweest. De proefdierdeskundige was bij iedere vergadering van de DEC WIL Research Europe B.V. aanwezig en ook altijd betrokken bij de tussentijdse consultaties van de DEC. Er zijn een aantal onderzoekers uitgenodigd om een toelichting te komen geven over het ingediende protocol of over verkregen gegevens van eerdere studies.

#### **5. Overzicht van onderzoeksplannen waarvoor advies is uitgebracht**

In onderstaande lijst zijn alle protocollen vermeld die door de voltallige DEC beoordeeld en door de proefdierdeskundige van advies voorzien zijn en een positief advies hebben gekregen al dan niet na het aanbrengen van wijzigingen. De eventuele vragen, discussies, wijzigingen en voorwaarden zijn schriftelijk vastgelegd. Tevens zijn in deze lijst ook de amendementen die door de proefdierdeskundige, of de kleine DEC zijn goedgekeurd opgenomen (beide gemandateerd door de DEC).

Niet in het overzicht genoemd zijn de protocollen van studies die ook in 2012 gestart zijn, die voldeden aan hun standaardprotocol voorwaarden en waarvoor dus geen amendement noodzakelijk was

In het overzicht standaardprotocollen staat vermeld per standaardprotocol hoeveel studies er zijn uitgevoerd.

Alle protocollen hebben na eventuele aanpassingen een positief advies gekregen. Er is een protocol van de standaardlijst aangepast naar nieuwe inzichten, 10-81. Het nieuwe nummer van dit protocol is 12-29. Dit leverde verbeteringen op van de desbetreffende studie. Daarnaast is 12-75 op de lijst geplaatst. Dit is de Guinea Pig Maximisation Test (GPMT) studie die al eerder op de standaardlijst heeft gestaan met het nummer 97-03-11. In 2006 is die vervangen door de Local Lymph Node Assay (LLNA) omdat dit een diervriendelijker alternatief is, maar omdat gebleken is, zoals ook beschreven in de literatuur, dat deze bij surfactants vals positieve resultaten kan geven, moet in dat geval de GPMT toch uitgevoerd worden. De voorwaarde bij 12-75 is dan ook dat deze alleen als standaard gebruikt mag worden bij een surfactant. In alle overige gevallen moet de GPMT apart aangevraagd worden.

In vrijwel alle gevallen zijn er door de DEC-leden vragen gesteld of opmerkingen gemaakt, die telkens door de studieleider naar tevredenheid beantwoord zijn. Ook zijn er regelmatig suggesties tot protocol aanpassingen gegeven door de DEC-leden die door de studieleiders in het protocol zijn opgenomen en een verdere bijdrage hebben geleverd aan kwaliteit van de uitvoering van de drie V's.

## Overzicht niet-standaard protocollen en amendementen

### Amendementen Proefdierdeskundige

Nummer onderzoeks-Plan	Doel 1-37	Bespre-king	Advies	Voor-waarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
12-05B	03	1	Positief				1 jaar
12-09	16	1	Positief				1 jaar
12-10A	03	1	Positief				1 jaar
12-12 <sup>1</sup>	03	1	Positief				1 jaar
12-14B	03	1	Positief				1 jaar
12-16	16	1	Positief				1 jaar
12-16B	16	1	Positief				1 jaar
12-17B	03	1	Positief				1 jaar
12-18	03	1	Positief				1 jaar
12-19	03	1	Positief				1 jaar
12-20	03	1	Positief				1 jaar
12-28	03	1	Positief				1 jaar
12-37	16	1	Positief				1 jaar
12-42	16	1	Positief				1 jaar
12-43B	03	1	Positief				1 jaar
12-46	03	1	Positief				1 jaar
12-52	03	1	Positief				1 jaar
12-53B	03	1	Positief				1 jaar
12-54	03	1	Positief				1 jaar
12-54B	03	1	Positief				1 jaar
12-55B	29	1	Positief				1 jaar
12-62	03	1	Positief				1 jaar
12-64	03	1	Positief				1 jaar
12-65	03	1	Positief				1 jaar
12-67	03	1	Positief				1 jaar
12-73	16	1	Positief				1 jaar
12-74	03	1	Positief				1 jaar
12-76	03	1	Positief				1 jaar
12-76A	03	1	Positief				1 jaar
12-79	03	1	Positief			24	1 jaar
12-80	03	1	Positief			24	1 jaar
12-81	16	1	Positief				1 jaar
12-89	03	1	Positief				1 jaar
12-90	03	1	Positief				1 jaar
12-92	16	1	Positief				1 jaar
12-94	16	1	Positief				1 jaar
12-96	03	1	Positief				1 jaar

Nummer onderzoeks-Plan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
12-98	16	1	Positief				1 jaar
12-99C	03	1	Positief				1 jaar
12-100	03	1	Positief				1 jaar
12-107	03	1	Positief				1 jaar
12-108	03	1	Positief				1 jaar
12-109	03	1	Positief				1 jaar
12-111	16	1	Positief				1 jaar
12-112 <sup>2</sup>	16	1	Positief				1 jaar
12-113 <sup>3</sup>	03	1	Positief				1 jaar
12-113B	03	1	Positief				1 jaar
12-103	03	1	Positief				1 jaar
12-115	03	1	Positief				1 jaar
12-117	03	1	Positief				1 jaar
12-118	16	1	Positief				1 jaar
12-119 <sup>4</sup>	16	1	Positief				1 jaar
12-120	16	1	Positief				1 jaar
12-121	16	1	Positief				1 jaar

- <sup>3</sup> Dit amendement betrof een namelding op een micronucleus test het betrof een aanpassing doseeringsvolume en een toevoeging 10 extra dieren.
- <sup>4</sup> Dit amendement betrof een namelding op het LLNA protocol: het maximum aantal dieren is overschreden ivm het combineren van 6 teststoffen in 1 protocol; eigenlijk levert dit een besparing van 15 dieren op.
- <sup>5</sup> Dit amendement betrof een namelding: 1 dier vervangen.
- <sup>6</sup> Dit amendement betrof een namelding op het ATC protocol: 3 dieren meer gebruikt dan toegestaan; dit is wel geheel volgens de richtlijn voor dit type studie.

## Amendementen kleine DEC

Nummer onderzoeks-Plan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
12-02	03	1	Positief			14, 38	1 jaar
12-08	16	1	Positief				1 jaar
12-11	22	1	Positief			38	1 jaar
12-13	22	1	Positief				1 jaar
12-17C	03	1	Positief				1 jaar
12-21	03	1	Positief			14, 27	1 jaar
12-22	16	1	Positief			14	1 jaar
12-26	16	1	Positief			16	1 jaar
12-27	16	1	Positief			16	1 jaar
12-59	03	1	Positief			16	1 jaar
12-60	03	1	Positief			14	1 jaar
12-68	03	1	Positief				1 jaar
12-77	03	1	Positief			14, 24	1 jaar
12-82	03	1	Positief			33	1 jaar
12-99	03	1	Positief			8	1 jaar
12-99B	03	1	Positief			14	1 jaar
12-101	16	1	Positief			8	1 jaar
12-102	16	1	Positief				1 jaar
12-106	22	1	Positief			37	1 jaar
12-114	16	1	Positief				1 jaar



## Protocollen

Nummer onderzoeks-Plan	Doel 1-37	Bespre-king	Advies	Voor-waarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
12-01	03	1	Positief			14, 15	1 jaar
12-04	03	1	Positief			14	1 jaar
12-05	03	1	Positief				1 jaar
12-07	10	1	Positief			15, 28	1 jaar
12-10	03	1	Positief				1 jaar
12-14	03	1	Positief				1 jaar
12-15	10	1	Positief			14,16	1 jaar
12-17	03	1	Positief			14	1 jaar
12-23	03	1	Positief			25	1 jaar
12-24	16	1	Positief			14, 24	1 jaar
12-29#	16	1	Positief			14, 25	1 jaar
12-39	15	1	Positief			3, 14, 15	1 jaar
12-40	01	1	Positief			14	1 jaar
12-41	10	1	Positief			14	1 jaar
12-43	03	1	Positief			7, 14	1 jaar
12-44	16	1	Positief			14, 15	1 jaar
12-45	29	1	Positief			7, 14, 24	1 jaar
12-50	03	1	Positief			14, 15, 17, 30, 38	1 jaar
12-51	10	1	Positief			14, 24, 37, 38	1 jaar
12-53	03	1	Positief				1 jaar
12-53C	03	1	Positief			14	1 jaar
12-55	29	1	Positief			14, 15	1 jaar
12-56	10	1	Positief			14, 15, 16, 24	1 jaar
12-57	16	1	Positief			16	1 jaar
12-58	16	1	Positief			16	1 jaar
12-66	16	1	Positief			14, 16	1 jaar
12-70	03	1	Negatief			9, 14, 15, 27	
		2	Positief				1 jaar
12-71	16	1	Positief			14,16	1 jaar
12-72	16	1	Positief			10,14	1 jaar
12-75	16	1	Positief	^		14	1 jaar
12-83	03	1	Positief			14, 15, 28	1 jaar
12-84	03	1	Positief			14, 15, 28	1 jaar
12-85	03	1	Positief			14, 15, 30	1 jaar
12-86	03	1	Positief			14, 15	1 jaar
12-87	16	1	Positief			3, 14, 15	1 jaar
12-88	03	1	Positief			8, 14	1 jaar

Nummer onderzoeks-Plan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
12-91	03	1	Positief			14	1 jaar
12-104	29	1	Positief			14	1 jaar
12-105	16	1	Negatief			14, 15, 19	
		2	Positief				1 jaar
12-116	03	1	Positief			14, 15	1 jaar
12-122	03	1	Positief			14, 15, 30	1 jaar
12-123	29	1	Positief				1 jaar

^ Mag alleen gebruikt worden indien de teststof een surfactant is.

### Nieuw ingediende Standaardprotocollen

Nummer onderzoeks-Plan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
12-03#	03	1	Positief			14, 24, 27, 28	1 jaar
12-03B#	03	1	Positief				1 jaar
12-69#	03	1	Positief			24	1 jaar

### Nieuw ingediende Standaardprocedures

Nummer onderzoeks-Plan	Doel 1-37	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
12-36	29	1	Positief			14	1 jaar

Overzicht standaardprotocollen

Nummer onderzoeksplan	Aantal Studies	Doel 1-37
97-0309	25	16
97-0309	18	3
97-0310	32	16
97-0310	2	3
97-0313	29	16
97-0313	3	3
97-0315	15	16
97-0315	17	3
97-0316	16	16
97-0316	2	3
98-32	1	16
98-32	1	3
98-42	1	16
98-50	6	3
98-50	7	16
98-53	4	3
98-71	8	29
00-34	11	3
00-22	1	22
01-11	7	22
03-42	60	16
03-42	17	3
05-59	2	3
06-121	22	3
06-121	2	20
07-30	8	3
07-30	2	16
07-41	3	3
07-73	3	3
07-88	13	16
08-29	42	22
09-18	9	16
09-22	13	37
09-70	1	3
10-13	4	3
10-81	60	16
10-93	72	16
10-93	5	3
12-03	3	3
12-29	11	16

## 6. Signalering, reflectie en evaluatie

Hieronder worden twee protocollen besproken, die representatief zijn voor de werkwijze en de afwegingsprocedures van de DEC WIL Research Europe B.V. Tevens zijn er een aantal algemene problemen/knelpunten die al langer door de DEC opgemerkt worden en die hieronder ook worden besproken.

### 12-44: Assessment of Contact Hypersensitivity to SSSSSS in the Albino Guinea Pig (Maximization-Test)

#### Gebruik en doel:

De Guinea Pig Maximisation Test (GPMT) is een assay in cavia's bedoeld om een stof te testen op sensibiliserende eigenschappen. De stof wordt éénmalig intracutaan geïnjecteerd en tweemaal epidermaal toegediend door middel van bandage (gedurende respectievelijk 48 en 24 uur). De dermale route wordt gebruikt omdat dit representatief is voor het risico van de humane blootstelling tijdens de bereiding en het gebruik van de teststof. De uiteindelijke effecten op de huid zijn een indicatie van de sensibiliserende eigenschappen van de teststof.

Deze test is in de huidige OECD richtlijnen vervangen door de LLNA (Local Lymph Node Assay), een test waarbij de oren van muizen voorzien worden van teststof en ex vivo de toename van T-cellen wordt bepaald als maat voor de sensibiliserende eigenschappen van de stof.

#### Werkwijze:

Deze aanvraag is ingediend bij de DEC, en er zijn door DEC-leden vragen gesteld via de e-mail, de gebruikelijke NOTOX procedure. De beantwoording van deze vragen door de art 9 functionaris per e-mail werd door de DEC-leden voldoende geacht. Daarna is er vanuit de DEC een positief advies afgegeven per e-mail en kon de dierproef worden uitgevoerd. In de daaropvolgende DEC vergadering is – zoals gebruikelijk – de per e-mail verleende toestemming alsnog aan de orde geweest.

#### Kaders/knelpunten:

Het wettelijke kader is het registreren van een chemicalie in de EU onder de REACH wetgeving. De LLNA is een diervriendelijker alternatief en heeft de voorkeur maar wordt wetenschappelijk als niet geschikt geacht voor de klasse van stoffen (surfactant) waaronder de stof van deze aanvraag valt. De LLNA laat voor dit type stof in veruit de meeste gevallen een vals positieve uitkomst zien, terwijl de GPMT wel betrouwbare uitkomsten geeft. De GPMT heeft de voorkeur boven de Buehler test in cavia (een andere test om sensibiliserende eigenschappen van een stof te onderzoeken), aangezien deze als gevoeliger beschouwd wordt en minder dieren nodig heeft. Er zijn dit jaar in het kader van REACH meerdere GPMT studies uitgevoerd bij WIL Research Europe B.V. (allen voor surfactanten).

Afweging/advies:

De LLNA heeft als test voor sensibilisatie de voorkeur. De DEC heeft de (in)validiteit van de LLNA test gewogen tegen het extra ongerief dat de dieren ondergaan met een GPMT test. Hierbij was voor de DEC belangrijk dat de testen die worden uitgevoerd op dieren wel valide resultaten moeten geven. Omdat van de LLNA bekend is dat deze vals positieve resultaten geeft voor surfactanten, is de DEC akkoord gegaan met het uitvoeren van een GPMT test voor dit type stof.

Er is per e-mail een positief advies afgegeven naar de vergunninghouder. Dit advies heeft een geldigheidsduur van 1 jaar.

**12-88:** Study of Fertility and early embryonic development to implantation of SSSSSS in rats by oral gavage

Doel:

Het betreft hier een fertiliteitsstudie in ratten. Het doel van deze studie is om het effect van de teststof te onderzoeken op twee fases van het reproductieve proces, nl. "premating" tot conceptie, en conceptie tot implantatie.

Het gaat hierbij om een teststof die al sinds de jaren 60 op de markt is. De autoriteiten hebben om herhaling van de fertiliteitsstudie gevraagd omdat a) de in de jaren 60 uitgevoerde studie niet aan de eisen van de huidige ICH guideline en GLP regels voldoet, en b) het bij de eerder uitgevoerde studie om een dieet studie (teststof gegeven in het voer) gaat, terwijl een oral gavage studie veel beter de situatie in de kliniek zou nabootsen. Bij blootstelling aan de teststof via voer is er namelijk sprake van een continue lage blootstelling, terwijl er bij oral gavage (of tablet inname zoals in de kliniek) sprake is van een duidelijke piekblootstelling.

Werkwijze:

Deze aanvraag is ingediend bij de DEC, en er zijn door DEC-leden vragen gesteld via de e-mail, de gebruikelijke NOTOX procedure. De beantwoording van deze vragen door de art 9 functionaris per e-mail werd door de DEC-leden voldoende geacht. Daarna is er vanuit de DEC een positief advies afgegeven per e-mail en kon de dierproef worden uitgevoerd. In de daaropvolgende DEC vergadering is – zoals gebruikelijk – de per e-mail verleende toestemming alsnog aan de orde geweest.

Kaders/knelpunten:

Het uiteindelijke wettelijke kader is het registreren van een medicijn in Europa. Hiertoe moet een aantal wettelijk verplichte preklinische dierstudies worden uitgevoerd. Er waren geen knelpunten in de behandeling van dit protocol. Het gaat hier om het verbeteren van eerdere studies, gevraagd door de Europese autoriteiten.

Afweging/advies:

Er zijn vragen gesteld door leden van de DEC over de achtergrondinformatie en doel van de studie, over biotechnische handelingen, en de aantallen dieren. Omdat het voor de DEC duidelijk was gemaakt dat de beschikbare reproductie-informatie gebaseerd was op verouderde, onvolledige studies, waarbij de route van toediening in de oude studies (via het voer) niet relevant wordt geacht voor de klinische situatie, is men akkoord gegaan met de uitvoering.

Per e-mail is er een positief advies afgegeven naar de vergunninghouder. Dit advies heeft een geldigheidsduur van 1 jaar.

Hieronder wordt een aantal voorbeelden gegeven van algemene knelpunten die de DEC WIL Research Europe ervaart in haar werkzaamheden en hoe ze daar mee om gaat.

### 1. **Opgelegde richtlijnen door autoriteiten**

Ook dit jaar is de DEC geconfronteerd met de beoordeling van dierexperimenteel onderzoek dat volgens strikte, door autoriteiten opgelegde, richtlijnen wordt uitgevoerd. De DEC constateert dat op basis van de wetenschappelijke ontwikkelingen en voortschrijdend proefdierkundig inzicht dergelijk onderzoek veelal voor verbeteringen in de zin van de 3 V's vatbaar is. De DEC ziet zich in deze voor het ethisch dilemma geplaatst dat ten aanzien van de uitvoering van het dierexperiment het doorvoeren van de mogelijke verbeteringen gewenst is, echter vanwege het wettelijk kader van het onderzoek dit door de onderzoekers niet of slechts gedeeltelijk kan worden doorgevoerd.. De DEC realiseert zich echter ook dat het bevorderen van verbeteringen in dit type onderzoek buiten haar invloedssfeer, en die van WIL Research Europe ligt. Daar waar mogelijk wordt dit door de DEC bij verantwoordelijke beleidsdirecties kenbaar gemaakt en wordt een dringend beroep gedaan zich zichtbaar in te zetten voor het realiseren van verbeteringen in het kader van de 3 V's ten aanzien van wettelijk voorgeschreven dierexperimenteel onderzoek.

### 2. **“Data sharing”**

Een ander voorbeeld is dat soms blijkt dat er al testresultaten zijn en zelfs uit vergelijkbare studies, maar dat de aanvrager niet beschikt over deze gegevens en een beroep doet op de 91/414/EEC richtlijn. Deze richtlijn wijst er op dat notifiers (diegenen die een stof willen registreren) niet gedwongen kunnen worden tot datasharing.

Dit probleem doet zich met name voor bij agrochemicaliën. Als een andere (nieuwe) notifier een stof "opnieuw" wil registreren, dient een aantal gegevens verstrekt worden aan autoriteiten. Dan moet er dus voor de DEC een uitdrukkelijke eis van een overheid bekend zijn. Deze eisen zijn voor de DEC soms ondoorzichtig en dus lastig mee te nemen in de ethische afwegingen. Door dit type aanvragen wordt de DEC voor een dilemma gesteld. Enerzijds zegt de Nederlands wet in art. 10, lid 1 Wod dat dierproeven verboden zijn, tenzij geen alternatieven beschikbaar zijn (bijvoorbeeld door datasharing). Anderzijds begrijpt de DEC ook dat het (economisch) interessant is voor fabrikanten een bepaalde stof te willen produceren, waardoor registratie noodzakelijk is. Daarnaast realiseert de DEC zich ook, dat door het laten uitvoeren van het "noodzakelijke" onderzoek bij WIL Research Europe (in Nederland) dit onderzoek volgens de hoogste eisen op het gebied van dierenwelzijn kan worden uitgevoerd. De DEC zal voor een dergelijk onderzoek dus uiteindelijk om die reden geen negatief advies afgeven. De DEC heeft dit schriftelijk aan de vergunninghouder kenbaar gemaakt, en de vergunninghouder nadrukkelijk gevraagd zijn invloed aan te wenden om dit probleem bespreekbaar te maken in diverse gremia.

### **3. Groepshuisvesting van konijnen**

Een ander dilemma betreft de individuele huisvesting van konijnen. Sociale huisvesting van konijnen is wettelijk voorgeschreven, tenzij er redenen zijn van wetenschappelijke of veterinaire aard. In het kader van het verbeteren van het welzijn van konijnen tijdens het dierexperimenteel onderzoek heeft de DEC een uitgesproken voorkeur om de proefdieren in groepsverband te huisvesten. Op dit moment is dat niet realistisch vinden onderzoekers door o.a. het design van de toxiciteitsstudies en benodigde controlestappen, geslachtsverschillen en de gezondheidscontrole van het proefdier.

Een positieve ontwikkeling wordt echter ook waargenomen.

Zo is het soms lastig om afwegingen te maken op basis van de door de opdrachtgevers beschikbaar gestelde beperkte gegevens. Wanneer de vergunninghouder in opdracht van de DEC extra informatie aan de opdrachtgevers vraagt dan komt er meestal bruikbare informatie beschikbaar die de toetsing vergemakkelijkt. Zo merkt de DEC ook op dat, gebaseerd op ingediende protocollen, steeds meer opdrachtgevers het belang en de wettelijke verplichting inzien van het verstrekken van bruikbare informatie. Zij realiseren zich in toenemende mate dat meer informatie leidt tot een betere opzet van de studie en een adequater verloop van het beoordelingsproces.

De DEC van WIL Research Europe neemt dit jaarverslag net als vorig jaar te baat om een en ander onder de aandacht van een hoger echelon te brengen.