

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC. Wij nemen dit advies van de DEC over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Datum
26 maart 2019

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 2016533-1

Vergunning

Uw vergunning wijzigt als volgt (wijzigingen cursief gedrukt):

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1: Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers	muizen	<i>150 300</i>	Matig/terminaal

Voor het overige blijft de vergunning ongewijzigd.

U dient deze brief toe te voegen bij uw oorspronkelijke vergunning.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC, Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in het colofon.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

Datum
26 maart 2019

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD-2016533-1

Drs. F. Braunstahl

10.2 .e. en g

bijlagen

- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven. Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het

Datum
26 maart 2019

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD [REDACTED] 2016533-1

doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

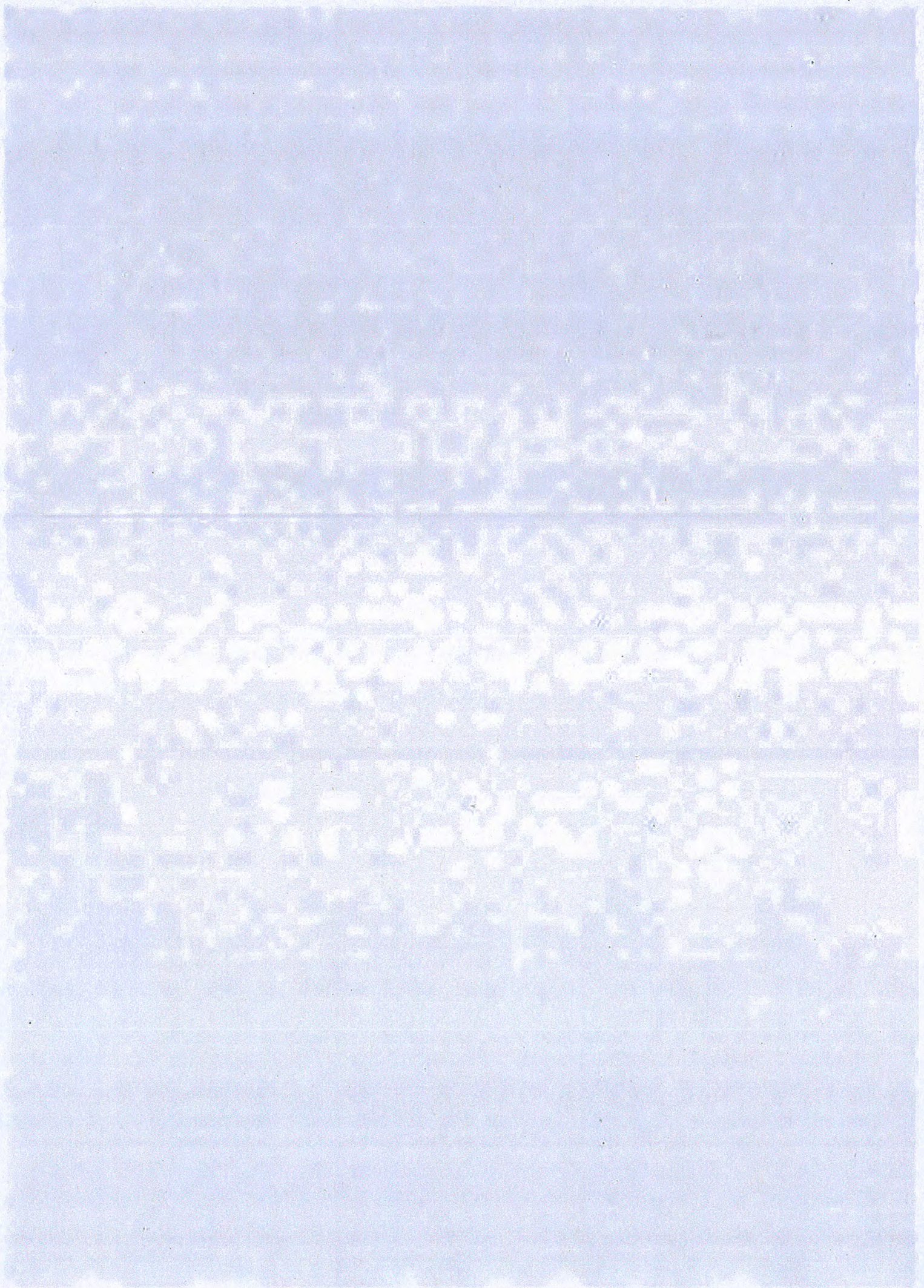
Einde van een dierproef

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

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13c is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.



Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer AVD 10.2 .e. en g 2016533-1
2. Titel van het project Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdiermedewerkers
3. Titel van de NTS. Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdiermedewerkers
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer AVD 10.2 .e. en g 2016533
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: 10.2 .e. en g
 - telefoonnummer contactpersoon: 10.2 .e. en g
 - e-mailadres contactpersoon: 10.2 .e. en g
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC 28-01-2019
 - aanvraag compleet 06-02-2019
 - in vergadering besproken
 - anderszins behandeld schriftelijke consultatieronde
 - termijnonderbreking(en) van / tot
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag
 - advies aan CCD 15-02-2019
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. Ja

Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest.

8. Eventueel horen van aanvrager n.v.t.
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag
9. Correspondentie met de aanvrager n.v.t.

15 Februari 2019

- Datum
 - Gestelde vraag/vragen
 - Datum antwoord
 - Verstrek(e) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag
10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) *n.v.t.*
- Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.
Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een wijziging op een bestaande vergunning. Wijziging op bestaande vergunning
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? ja

Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom. *n.v.t.*

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).
2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Flora- en faunawet).
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).
5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*).
6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Zo ja, benoem deze,

leg uit waarom daar sprake van kan zijn en geef aan of deze effecten afgedekt worden door specifieke wet- en regelgeving op het gebied van het omgaan met voor het milieu risicovolle stoffen of organismen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5*).
8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6*).

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).

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

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen

geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De wijziging betreft uitsluitend een uitbreiding van het aantal te gebruiken muizen met 150 omdat er meer dan verwacht vraag is naar onderzoek in muizenmodellen en daarom meer personeel getraind moet worden om betrouwbare onderzoeksresultaten te verkrijgen. De training strategie verandert niet, is gericht op minimaliseren van gebruikte dieraantallen en is helder beschreven in de oorspronkelijke aanvraag. De toename van het gevraagde aantal muizen wordt door de aanvrager navolgbaar onderbouwd. De DEC acht de gegeven onderbouwing realistisch.

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*).
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? Ja met uitzondering van hetgeen vermeld wordt bij 4.2. De eerste zin onder dit kopje heeft betrekking op een volgende vergunning aanvraag en is dus niet relevant in deze NTS. De tweede zin sluit onvoldoende aan bij de beschreven strategie. In de aanvraag wordt onderscheid gemaakt tussen 2 typen trainingen, chirurgie en afname. Die twee typen procedures worden juist niet gecombineerd maar in verschillende dieren uitgevoerd om

ongerief te minimaliseren.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).
3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De DEC heeft uw verzoek om advisering van 28 januari, na signalering van onjuistheden, in gereviseerde vorm op 6 februari 2019 ontvangen.

De DEC signaleert dat zij geen advies heeft uitgebracht over de oorspronkelijke aanvraag waarop de CCD een beschikking heeft afgegeven.

De DEC verzoekt de CCD met klem om in voorkomende verzoeken om advies voor wijziging van een afgegeven vergunning, zorg te dragen voor het meesturen van de oorspronkelijke aanvraag en van de eerder afgegeven beschikking.

De DEC is van mening dat de voorgestelde wijziging van het onderzoeksproject gericht op 'het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers' uitsluitend een toename van het aantal muizen betreft en dat de aantallen ratten en cavia's, evenals de doelstellingen en onderzoek strategieën van het project onveranderd blijven.

De DEC volgt de onderbouwing van de beschikking van de CCD (01-06-2016) en is van mening dat de gevraagde toename van het aantal muizen niet leidt tot een andere duiding van belangen of andere ethische overwegingen dan destijds als onderbouwing van de beschikking werden gegeven.

De aanvrager meldt dat het verbruik van muizen hoger is dan ten tijde van de projectaanvraag was voorzien. Als redenen daarvoor worden genoemd een toename van de vraag naar muizen experimenten en daarmee samenhangende toename van de vraag naar expertise met muizen bij medewerkers.

De DEC acht het van groot maatschappelijk, wetenschappelijk en proefdier belang dat experimenten die door deze ████████ bij muizen worden uitgevoerd aan de hoogst mogelijke uitvoeringseisen voldoen. Daarbij is training van personeel cruciaal en een wettelijke vereiste.

De DEC heeft stilgestaan bij de vraag waarom de verschuiving van ratten- naar muizenexperimenten niet leidt tot een daling van de benodigde aantallen ratten voor trainingsdoeleinden, maar acht dit voldoende onderbouwd in de training strategie. Hierbij wordt deels eerst geoefend op ratten, alvorens op muizen over te gaan. De aanvrager wil onderzoeken of deze strategie aangepast kan worden.

Het aangevraagde aantal van 150 extra muizen wordt door de aanvrager navolgbaar onderbouwd. De DEC acht de gegeven onderbouwing realistisch.

In overweging nemende dat

- de wijziging uitsluitend betrekking heeft op genoemde uitbreiding met 150 muizen gedurende de looptijd van de vergunning.
 - er geen verdere veranderingen in het onderzoeksproject worden gemeld
 - de verleende beschikking wordt gevolgd
 - enerzijds van 150 extra dieren de belangen en integriteit wordt geschaad en
 - anderzijds de belangen van waarschijnlijk veel meer muizen in experimenten die door deze dierproeven worden gediend
- acht de DEC het belang van de extra dierproeven op te wegen tegen schade voor die dieren. De DEC adviseert daarom positief over de aangevraagde wijziging.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IVD.
 - Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Het advies is unaniem tot stand gekomen.

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

Projectaanvragen die uitsluitend betrekking hebben op training van personeel, voorzien duidelijk in een intrinsiek belang (verfijning) en in wettelijke deskundigheidseisen. Deze worden in de huidige wijzigingsaanvraag ook benoemd. Maar de wezenlijke rechtvaardiging van de noodzaak van training van procedures ligt in het indirecte belang, namelijk het belang van het onderzoek waarvoor de getrainde procedures worden ingezet. Dat roept de vraag op hoe moet worden omgegaan met ontwikkelen van procedures voor doelen waarvan het belang nog niet duidelijk is.



Centrale Commissie Dierproeven

Aanvraag

Projectvergunning Dierproeven

Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl, of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	10300
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Heeft u al een AVD nummer?	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw AVD nummer in	1030020171984
		<input type="checkbox"/> Nee	
1.3	Wat voor aanvraag doet u?	<input type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag	Komt de aanvraag in aanmerking voor de vereenvoudigde procedure?
		<input checked="" type="checkbox"/> Wijziging of melding	> Ga verder met vraag 2.1
1.4	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	
		Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen	
		Titel, voorletters en achternaam van de portefeuillehouder	Titel
			Prof. dr.
		Voorletters	Achternaam
		10.2 .e. en g	
		<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw	
		E-mailadres contactpersoon	
		Titel, voorletters en achternaam van de diens gemachtigde (indien van toepassing)	Titel
		Voorletters	Achternaam
		10.2 .e. en g	
		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw	
		E-mailadres gemachtigde	instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl
	Vul de gegevens van het postadres in.	Straat en huisnummer	Geert Groteplein
			29 / HP 231
		Postcode en plaats	6525 EZ Nijmegen
		Postbus, postcode en plaats	9101 6500 HB Nijmegen
1.5	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	10.2 .e. en g
			<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	PhD student
		Afdeling	10.2 .e. en g
		Telefoonnummer	10.2 .e. en g

	E-mailadres	10.2.e.eng @radboudumc.nl
1.6	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie Afdeling Telefoonnummer
1.7	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon aan wie de portefeuillehouder de verantwoordelijkheid inzake de algemene uitvoering van het project en de overeenstemming daarvan met de projectvergunning heeft gedelegeerd.	(Titel) Naam en voorletters <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie Afdeling Telefoonnummer
1.8	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de Instantie voor Dierenwelzijn	E-mailadres Telefoonnummer 0243619075
1.9	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	E-mailadres instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl <input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag <input type="checkbox"/> Nee

2 Over uw aanvraag

2.1	Gaat uw aanvraag over een <i>wijziging</i> op een vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 2.2 <input checked="" type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder weer wat deze wijziging inhoudt en onderbouw deze. Antwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
		<p>In de vergunde DAP1 wordt eenmalig adenovirus intraarticulair geïnjecteerd en worden maximaal 28 dagen daarna de gevolgen bestudeerd. In de gewenste situatie wordt in DAP1 meerdere malen adenovirus intraarticulair geïnjecteerd, waardoor het ongerief van mild naar matig oploopt. Ook zullen de gevolgen van de injecties langer worden bestudeerd (maximaal tot dag 56).</p> <p>De huidige DAP1 is bedoeld voor de validatie van het IL-37 adenovirus in muizen, als voorwerk voor DAP2 en DAP3, waarin die injecties worden gebruikt om tegen gewrichtsschade te beschermen. DAP1 is al deels uitgevoerd (werkprotocol 2017-0012-001), in vrouwtjes muizen, als voorwerk voor DAP3. Hierbij is gebleken dat een enkele injectie met IL37 adenovirus geen schade veroorzaakt in het gewricht en dat IL37 expressie tot ongeveer 2 weken na injectie aantoonbaar is. De validatie in mannetjes, als voorwerk voor DAP2 moet nog gebeuren. In DAP2 wordt gebruik gemaakt van een veel langer durend artrose model dan DAP3, dat bovendien wordt uitgevoerd in mannetjes. Gezien de lengte van het model (minimaal 10 weken) achten wij het noodzakelijk om het virus meerdere malen in te spuiten, met 2 weken tussenpozen, om de beschermende werking van IL37 aanwezig te hebben over het grootste deel van dat traject (dit is reeds vergund in DAP2). Omdat het theoretisch mogelijk is dat tegen de te gebruiken adenovirussen bij herhaald injecteren een immuunreactie gaat optreden, met een ontstekingsreactie en verlies van IL37 productie als gevolg moeten we (helaas achteraf gezien) de validatie ook in een protocol met meerdere injecties uitvoeren, om te voorkomen dat straks experimenten beschreven in DAP2 mislukken door ongewenste immuunreacties tegen adenovirussen.</p>

- 2.2 Gaat uw aanvraag over een *melding* op een vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?

Nee > Ga verder met vraag 3

Ja > Geef hier onder weer wat deze melding inhoudt en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?

Startdatum 03 - 07 - 2017

Einddatum (t/m) 30 - 06 - 2022

- 3.2 Wat is de titel van het project?

IL37 protects against joint damage during experimental OA

- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

L37 beschermt tegen gewrichtsschade tijdens experimentele artrose

- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) van voorkeur?

Naam DEC RU DEC

Postadres Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen (HP 231)

E-mailadres dierexperimentcommissie@radboudumc.nl

4 Factuurgegevens

- 4.1 (optioneel) Vul de gegevens van het factuuradres in.

Naam: 10.2.e.eng	Afdeling: 10.2.e.eng
Straat: Geert Groteplein	
Huisnummer: 29 / HP231	
Postcode: 6525 EZ	Plaats: Nijmegen
Postbus: 9101	Postcode: 6500 HB
Plaats: Nijmegen	
E-mail: instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl	

- 4.2 (optioneel) Vul hier het ordernummer van de instelling in.

Ordernummer:
Kostenplaats: 040823-461220
CDL projectnummer: 2017-0012

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

Projectvoorstel Aantal bijlage(n) dierproeven 1

Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

Melding Machtiging

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD en per post naar:

Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Ondertekening door de portefeuillehouder namens de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.9). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam	10.2 .e. en g
Functie	IvD
Plaats	Nijmegen
Datum	10 - 01 - 2018
Handtekening	

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD1030020171984 / 2017-0012
2. Titel van het project: Kan IL37 de gewrichtsschade tijdens experimentele artrose verminderen?
3. Titel van de NTS: Kan de anti-ontstekingsstof Interleukine-37 (IL37) de gewrichtsschade tijdens experimentele artrose verminderen?
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer AVD1030020171984
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: RUDEC
 - telefoonnummer contactpersoon: 024-361 90 75, bereikbaar op maandag, dinsdag, en donderdag van 9:00 tot 15:00 uur
 - e-mailadres contactpersoon: dierexperimentencommissie@radboudumc.nl
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 14-01-2019
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: 15-01-2019
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag:
 - advies aan CCD: 29-01-2019
7. De inhoud van dit project is afgestemd met de IvD en deze heeft geen bezwaren tegen de uitvoering van het project binnen deze instelling.
8. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.
9. Correspondentie met de aanvrager: n.v.t.
10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een wijziging op een vergunning. Aanvullend advies van de DEC over de wijziging is, gemarkeerd met *italics*, ingevoegd in de tekst van het oorspronkelijke advies hieronder.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er is geen betrokkenheid van DEC-leden bij deze projectaanvraag, waardoor onafhankelijkheid en onpartijdigheid zijn gewaarborgd.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Deze aanvraag heeft een concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. De opzet komt het best overeen met voorbeeld 1 en 4b uit de handreiking 'Wat is een project'. De verschillende subdoelen zijn noodzakelijk om de doelstelling te behalen. Het is niet mogelijk om de individuele doelen te toetsen, omdat er sprake is van onderlinge afhankelijkheid. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De aanvrager heeft, zowel binnen de doelstellingen en bijlagen dierproeven, als tussen de doelstellingen, beschreven op basis van welke criteria zij zal besluiten het project wel of niet te continueren. De DEC is er daardoor van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over de voortgang van het project en er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

De voorgestelde wijzigingen passen binnen de oorspronkelijke doelstelling. De IL-37 expressie blijkt na twee weken af te nemen, waardoor herhaalde intra-artculaire injecties noodzakelijk zullen zijn wanneer het effect van IL-37 in het (langduriger) DMM-model bestudeerd wordt. Ter validatie zal het effect van herhaalde intra-artculaire injecties met IL37-adenovirus bestudeerd worden, ondermeer om uit te sluiten dat er een immuunreactie tegen het virus ontstaat met verlies van IL37 productie als gevolg.

2. Voor zover de DEC weet is er geen "tegenstrijdige" wetgeving die het uitvoeren van de experimenten in de weg zou kunnen staan. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is bepalen of IL37 het artroseproces in muismodellen kan remmen of voorkomen. Het uiteindelijke doel is een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van effectieve therapieën voor artrose. Het effect van IL37 wordt onderzocht in twee modellen waarin hetzij veel hetzij weinig gewrichtsontsteking optreedt. Op die manier wordt duidelijk bij welke patiënten een behandeling met IL37 een positief effect zou kunnen hebben. Er is binnen dit project daarom een directe relatie tussen het doel van deze projectaanvraag en het uiteindelijke doel. De DEC acht het waarschijnlijk dat het uiteindelijke doel behaald zal worden binnen de duur van dit project. De aanvrager heeft duidelijk gemaakt wat de status van het onderzoeksveld is en wat de bijdrage van dit project daaraan zal zijn. Uit de aanvraag blijkt dat de kennis van het effect van IL37 op een artrotisch gewricht op dit moment zeer beperkt is, dat deze kennis noodzakelijk is voor het ontwikkelen van nieuwe behandelmogelijkheden voor artrose en dat daar behoefte aan is. Naar de mening van de DEC is het doel van deze projectaanvraag daarom gerechtvaardigd binnen de context van het onderzoeksveld. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
5. De belangrijkste belanghebbenden in deze projectaanvraag zijn de proefdieren, de onderzoekers en de doelgroep/patiënten. Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast. De dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress ondervinden en pijn ondergaan. Uiteindelijk zullen ze in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven. Voor de onderzoekers geldt dat het publiceren van belangrijke nieuwe wetenschappelijke

inzichten resulteert in een goede wetenschappelijke reputatie, hetgeen vaak de sleutel is voor het verkrijgen van nieuwe onderzoeksmiddelen en mogelijkheden. Dit kan door de onderzoeker zelf van belang geacht worden, maar dient naar de mening van de DEC geen rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van proefdieren. Het gaat uiteindelijk om de vraag of dit onderzoek belangrijke maatschappelijke en wetenschappelijke doelen dient (gezondheid, kennis).

Voor patiënten is dit onderzoek indirect van belang, omdat het op de lange termijn kan bijdragen aan een verbetering van hun gezondheid en kwaliteit van leven. Gerichtte behandeling op basis van mechanistisch inzicht kan bijdragen aan een betere diagnostiek en behandeling met minder bijwerkingen. Dit kan er toe leiden dat de patiënt weer gezond wordt, dan wel een betere kwaliteit van leven heeft. Kunnen beschikken over adequate behandelingen voor invaliderende ziekten, zoals artrose, is van groot belang voor de samenleving. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

6. Er is geen aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager, zoals blijkt uit de in de aanvraag vermelde publicaties van deze onderzoeksgroep. De aanvragers beschikken over voldoende kennis en kunde om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van dierproeven. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
8. De doelstellingen van het project zijn realistisch en de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten hier logisch bij aan. Bovendien heeft deze groep veel ervaring in dit onderzoeksveld en met de voorgestelde dierproeven. De DEC is dan ook van mening dat het project goed is opgezet, en dat deze strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

Welzijn dieren

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - Niet-menselijke primaten (10e)
 - Dieren in/uit het wild (10f)
 - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
 - Zwerfdieren (10h)
 - Hergebruik (1e lid 2)
 - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
 - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
 - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c lid 3)
- De aanvrager heeft als volgt onderbouwd dat dit noodzakelijk is: "Tijdens de ontwikkeling van artrose zal er geen pijnbestrijding plaats vinden, omdat dit effect kan hebben op het verloop van het artrose proces." De DEC is het eens met deze onderbouwing. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

10. De huisvesting en verzorging van de dieren zijn conform de eisen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief wordt hoofdzakelijk bepaald door de operatie van het kniegewricht en door de voortschrijdende artrose. De DEC schat het ongerief voor de dieren in bijlage 1 in als licht (15% van de dieren). Voor de overige dieren zal het ongerief matig zijn.
De herhaalde intra-articulaire injecties zullen matig ongerief veroorzaken voor de dieren. Het cumulatief ongerief voor de dieren in deze aanvraag zal daarom wijzigen: 24% van de dieren zal licht ongerief ondervinden, de rest van de dieren zal matig ongerief ondervinden. Er is op 03-07-2017 een vergunning verleend voor meer dieren dan in de aanvraag waarop het oorspronkelijke advies is gebaseerd, waardoor de percentages afwijken.
12. De integriteit van dieren wordt in lichte mate aangetast door het induceren van artrose in één van beide knieën, en het instrumentele gebruik dat inherent is aan dierproeven. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
13. De criteria voor humane eindpunten zijn voldoende specifiek gedefinieerd en toegesneden op het experiment. Het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken is op basis van ervaring met deze diermodellen ingeschat. De commissie is het eens met deze inschatting en de gehanteerde humane eindpunten. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Artrose is een complex degeneratief proces waarbij meerdere celtypen en het immuunsysteem zijn betrokken. Bovendien speelt mechanische belasting ook een rol. Effecten op artrose kunnen daarom niet goed zonder proefdiermodellen worden onderzocht. De onderdelen van het project die *in vitro* bestudeerd kunnen worden zijn al uitgevoerd. Voor het beantwoorden van de resterende onderzoeksvragen zijn dierproeven noodzakelijk. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
15. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en is proportioneel ten opzichte van de gekozen onderzoeksopzet en de looptijd. De onderzoekers hanteren een goede strategie om ervoor te zorgen dat er met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een wetenschappelijk betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Door de stapsgewijze aanpak waarin de resultaten uit eerdere proeven worden gebruikt voor het design van vervollexperimenten en het toepassen van go/ no go beslissingen wordt onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven. Er wordt adequate pijnstilling toegepast waar dit nodig en mogelijk is. Van de meeste pijnstillers is bekend dat zij een effect hebben op ontstekingsprocessen in muizen, en van de overige pijnstillers is niet aangetoond dat zij geen effect hebben op ontstekingsprocessen in muizen. Ontsteking is een belangrijke parameter in dit onderzoek. Daarom is het niet mogelijk om de pijn die ontstaat door de zich ontwikkelende artrose te verlichten. De DEC is ervan overtuigd dat de beschreven proefopzet de meest verfijnde is en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd.

De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.

17. Het betreft geen wettelijk vereist onderzoek. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De aanvrager zal in het project in bijlage 1 en 3 alleen gebruik maken van vrouwelijke dieren. In bijlage 2 zullen alleen mannelijke dieren gebruikt worden. De aanvrager geeft hiervoor de volgende onderbouwing:

*bijlage 1: We kiezen ervoor om het expressiepatroon van het IL37-adenovirus te bestuderen in vrouwtjes muizen, omdat we geen sterke veronderstelling hebben dat er verschil aanwezig is tussen het expressiepatroon van het IL37-adenovirus in mannetjes en vrouwtjes muizen. Daarnaast komt artrose het meest voor in vrouwtjes muizen.

*bijlage 2: De OA pathologie tussen mannetjes en vrouwtjes muizen is hetzelfde, hierdoor gelden de conclusies die getrokken worden uit de experimenten uitgevoerd in het mannelijk geslacht ook voor het vrouwelijk geslacht. Het is beschreven dat geslachtshormonen in muizen de progressie van het artroseproces kunnen beïnvloeden. Zo zouden vrouwelijke hormonen de ernst van artrose kunnen verlagen, terwijl mannelijke hormonen kunnen leiden tot ernstigere artrose. In het DMM-model zijn vrouwelijke muizen hierdoor minder gevoelig voor de inductie van artrose. Voor mannelijke muizen is dit geen probleem en zal er artrose ontwikkeling plaatsvinden wanneer het DMM-model zal worden toegepast met minder variatie binnen de groepen. Wanneer we het DMM-model uitvoeren in vrouwelijke muizen zal er veel variatie plaats vinden en zouden we grote groepen muizen nodig hebben om een significant resultaat te kunnen behalen, wat we ethisch niet verantwoord vinden. Aangezien de pathologie tussen beide geslachten hetzelfde is, is er gekozen om muizen met het mannelijke geslacht te gebruiken.

*bijlage 3: De OA pathologie tussen het mannelijk en vrouwelijk geslacht zijn hetzelfde. Hierdoor gelden conclusies die we verkrijgen uit de experimenten met het vrouwelijke geslacht ook voor het mannelijke geslacht. Echter door het vechten van de mannelijke muizen kan het artroseproces versterkt worden en leiden tot een grote hoeveelheid dislocaties van het kniegewricht van de muis en dus uitval van een groot aantal muizen binnen het experiment. Hierdoor bestaat de kans dat de grootte van onze muizengroepen te klein wordt om een statistisch significant resultaat te behalen. Er zouden dan grote groepen mannetjes muizen nodig zijn om een significant resultaat te kunnen bepalen, wat we ethisch niet verantwoord vinden. Omdat de OA pathologie tussen beide geslachten hetzelfde is, hebben we daarom gekozen om het CIOA-model uit te voeren in vrouwelijke muizen.

De DEC is van mening dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het om de doelstellingen met zo min mogelijk dieren te bereiken noodzakelijk is om de proeven in twee bijlagen met alleen vrouwelijke en in één bijlage met alleen mannelijke dieren uit te voeren.

In antwoord op vragen van de CCD over het gebruik van alleen vrouwelijke dieren in bijlage 1 is besloten om de experimenten in bijlage 1 te herhalen met mannelijke dieren. De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.

19. De dieren zullen in het kader van het project gedood worden. Dit is noodzakelijk om verschillende weefsels te kunnen onderzoeken voor het beantwoorden van bepaalde onderzoeksvragen. De gebruikte dodingsmethode staat vermeld in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

20. Er worden in deze projectaanvraag geen landbouwhuisdieren, honden, katten of niet-humane primaten gebruikt (en dus ook niet gedood om niet-wetenschappelijke redenen). *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. *De wijziging is verwerkt in de NTS.*

D. Ethische afweging

1. Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?

2. Er vindt een lichte of matige aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats (beschreven in C9 tot C20). De doelstellingen kunnen niet zonder dieren behaald worden. De onderzoekers doen al het mogelijke om het lijden van de dieren en het aantal dieren te beperken.

Voor patiënten is dit onderzoek op de lange termijn van belang, omdat het kan bijdragen aan een verbetering van hun gezondheid en kwaliteit van leven. De DEC kent daar veel gewicht aan toe om de volgende redenen. Artrose komt vaak voor in de bevolking, en de prevalentie zal waarschijnlijk toenemen door de vergrijzing. Deze aandoening belemmert patiënten sterk in hun dagelijkse bezigheden en vermindert hun kwaliteit van leven in ernstige mate. De enige effectieve behandeling op dit moment is een vervanging van het aangedane gewricht via een operatie, maar dit is niet zonder risico's voor de patiënt en is niet voor alle gewrichten mogelijk. Er is daarom behoefte aan behandelingen die het voortschrijdende artroseproces kunnen stoppen, en beschadigd kraakbeen kunnen herstellen. De resultaten van dit project zullen bijdragen aan de ontwikkeling van dergelijke therapieën voor artrose. Het is aannemelijk dat de doelstellingen op termijn behaald zullen worden. De commissie acht het ontwikkelen van een nieuwe therapieën voor artrose van substantieel belang. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen: bepalen of IL37 het artroseproces in muismodellen kan remmen of voorkomen. Het uiteindelijke doel is een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van effectieve therapieën voor artrose. De DEC is van mening dat de belangen van de patiënten voldoende zwaar wegen om het schaden van de belangen van de proefdieren (om gevrijwaard te blijven van een aantasting van hun welzijn en integriteit) te rechtvaardigen. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat zij zal kunnen voorkomen dat mens, dier en het milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan. *Door de voorgestelde wijziging neemt het ongerief voor 54 dieren toe van licht naar matig. Dit heeft geen invloed op de uitkomst van de ethische afweging.*

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning voor de gevraagde wijziging te verlenen

 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
 - Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...

 - De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten of dilemma's geconstateerd – zowel binnen als buiten de context van het project - die de verantwoordelijkheid en competentie van de DEC overstijgen.



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen
t.a.v. Prof. dr. H. Krieken
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD1030020171984-1

Datum 28 februari 2019
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte Prof. dr. Krieken,

Op 10 januari 2019 hebben wij uw aanvraag voor wijziging van een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'IL37 protects against joint damage during experimental OA' met aanvraagnummer AVD1030020171984, waarvoor op 3 juli 2017 een vergunning is afgegeven. Uw wijzigingsaanvraag is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD1030020171984-1. Met de aangevraagde wijziging van de eerder verleende vergunning beoogt u het ongerief van 54 dieren te verhogen van licht naar matig. Wij hebben uw wijzigingsaanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij wijzen uw wijzigingsaanvraag toe. Dit betekent dat het op grond van artikel 10a, lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) is toegestaan de in de wijzigingsaanvraag beschreven dierproeven onder de vergunning voor het project 'IL37 protects against joint damage during experimental OA' uit te voeren. De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Wij hebben advies gevraagd bij de Dierexperimentencommissie (hierna: de DEC) RUDEC. Dit advies is ontvangen op 29 januari 2019. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet.

Op 6 februari 2019 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op de NTS.

Overwegingen

Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Op 11 februari 2019 heeft uw contactpersoon contact met ons opgenomen, omdat het aantal dieren in de op 3 juli 2017 afgegeven vergunning niet correct is. Er zijn minder dieren vergund dan aangevraagd. Voor bijlage 3.4.4.1. zijn 312 dieren vergund, terwijl u in de laatste versie van de aanvraag heeft aangegeven dat er 624 dieren nodig zijn voor het behalen van de doelstelling.

Zoals in de beschikkingsbrief van 3 juli 2017 genoemd, hebben wij uw aanvraag beoordeeld. Bij de beoordeling van uw aanvraag hebben wij het aantal dieren zoals genoemd in de laatste versie van uw aanvraag meegenomen. De aan u verstuurde vergunning bevat dus een kennelijke verschrijving en kan gecorrigeerd worden naar 624 muizen voor bijlage 3.4.4.1.

Datum

28 februari 2019

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD1030020171984-1

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in het colofon.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

10.2 .e. en g

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen

- Vergunning

Hiervan deel uitmakend: - DEC-advies



Datum

28 februari 2019

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD1030020171984-1

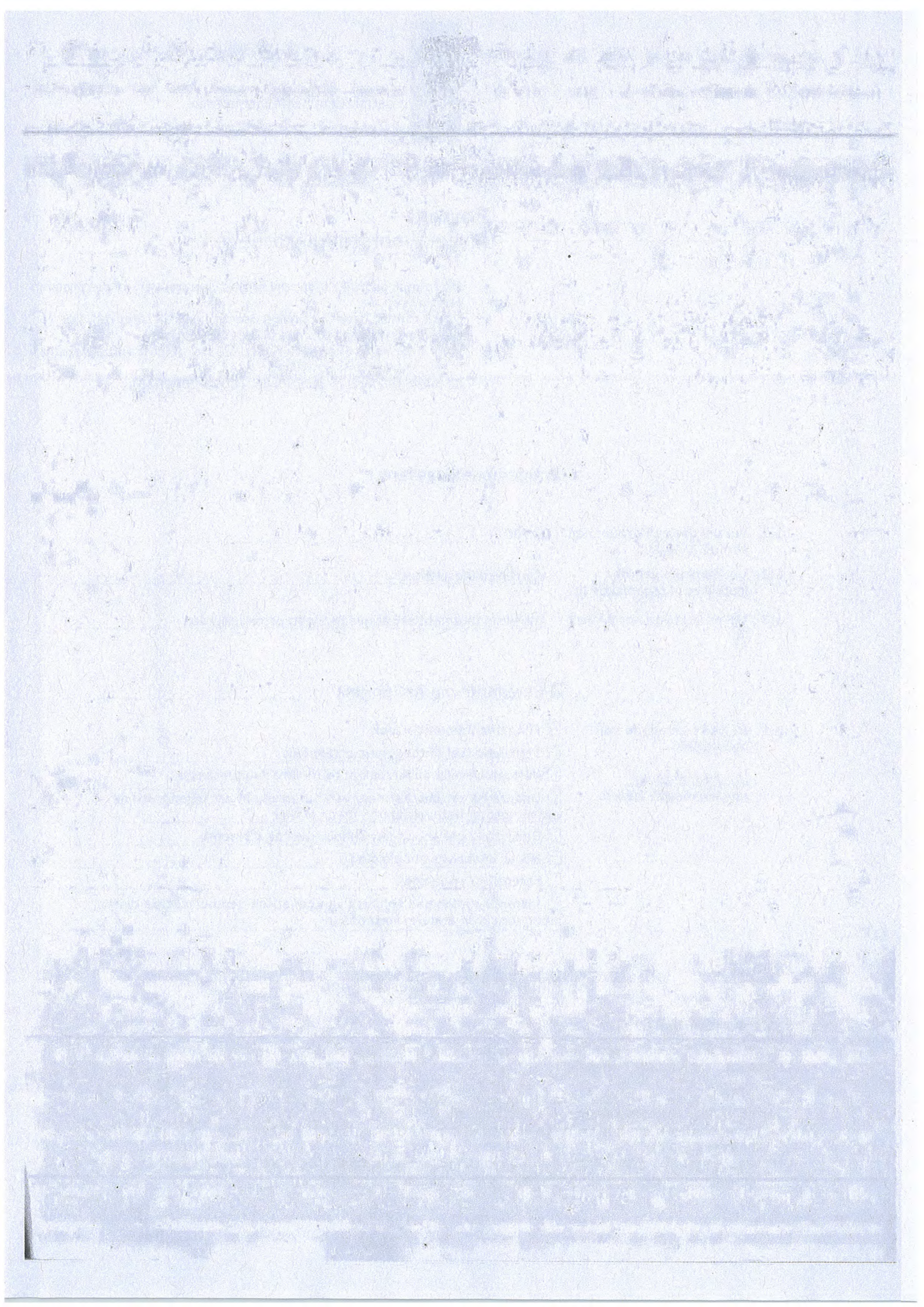
Gewijzigde Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Uw vergunning wijzigt als volgt:
(Wijzigingen zijn cursief weergegeven)

Naam proef	Diersoort	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1. Validatie van het IL-37-adenovirus in muizen			
	Muizen	312 624	Licht 100% <i>Licht 91,3%</i> <i>Matig 8,7%</i>

Voor het overige blijft uw vergunning ongewijzigd.





Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

In het kader van de ontwikkeling van vaccins en antivirale middelen (gezamenlijk: antivirale preparaten) tegen (uitbraken van) coronavirusinfecties biedt de aanvrager van dit projectvoorstel verschillende preklinische modellen aan om deze antivirale preparaten uit te testen. Deze modellen kunnen worden ingezet om preparaten verschaft door derden/opdrachtgevers (in het algemeen farmaceutische bedrijven) uit te testen. Deze bedrijven maken gebruik van de expertise van de aanvrager voor het bepalen van het relevante preklinische model om een specifiek preparaat uit te testen. De resultaten verkregen in de studies beschreven in dit projectvoorstel kunnen door de opdrachtgevers worden gebruikt om de geteste antivirale preparaten verder te ontwikkelen voor toepassing in de mens teneinde (de gevolgen van) coronavirusinfecties te bestrijden.

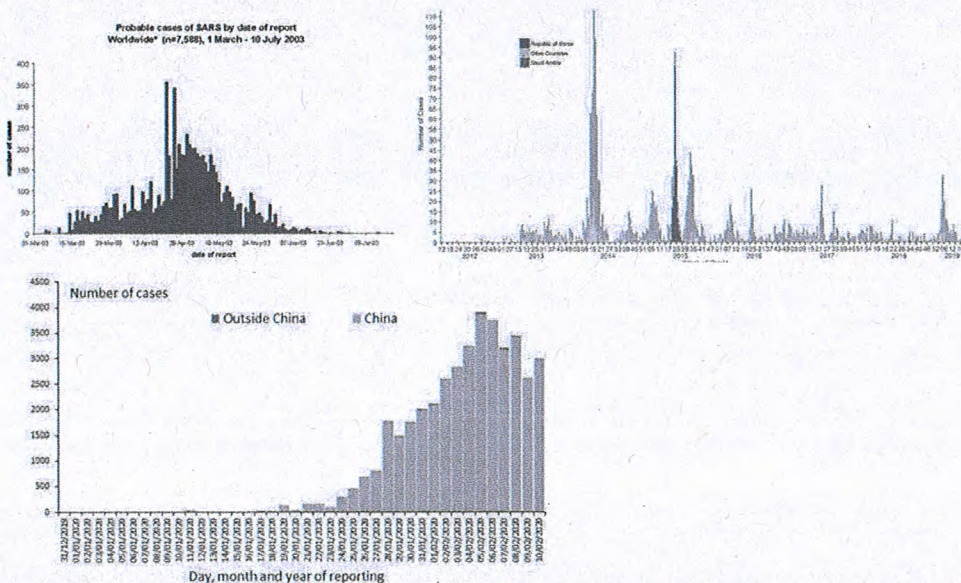
Coronavirussen, achtergrond en uitbraken.

Leden van de virusfamilie *Coronaviridae* infecteren een breed scala aan diersoorten waarbij voor de meeste virussen geldt dat infectie, replicatie en verspreiding voorbehouden zijn aan een specifieke gastheersoort (Masters, 2013, Field's Virology). Humane coronavirussen veroorzaken in de mens doorgaans zelflimiterende infecties van de luchtwegen. Desalniettemin hebben zich in de afgelopen 18 jaar drie coronavirus (CoV)-uitbraken voorgedaan met grote gevolgen voor maatschappij, economie en volksgezondheid van de getroffen gebieden: SARS-CoV in China in 2002-2003, MERS-CoV in het Midden-Oosten (voornamelijk Saoedi Arabië) vanaf 2012 en 2019-nCoV in China vanaf begin 2020. In alle uitbraken was er sprake van dierlijke virussen die de soortbarrière overstaken (zoönotische transmissie). In het eerste geval werd vóór de identificatie van de veroorzaker de ziekte door de WHO gedefinieerd als Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Geïnfecteerde patiënten vertoonden ernstige respiratoire symptomen die in een significant deel van hen leidde tot de dood. Door een sterk internationaal klinisch wetenschappelijk samenwerkingsoffensief werd in korte tijd de identificatie van het etiologische agens uitgevoerd, die de naam SARS-CoV kreeg (10.2 e. eng). Epidemiologisch onderzoek toonde aan dat in het geval van SARS-CoV nauw verwante virussen aangetroffen werden in wilde dieren die op markten verhandeld werden. Deze herhaalde blootstelling van de mens heeft aan de zoönotische transmissie van het virus bijgedragen, waarbij de verhandelde dieren waarschijnlijk eerder doorgeefluik van het virus vormden dan de bron van het virus. De meest waarschijnlijke bron voor SARS-CoV is de vleermuis, waarvoor recent een virus geïdentificeerd is waarvan het genetisch materiaal voor 95% overeenkomt met de humane isolaten en dat gebruik maakt van dezelfde receptor (Ge, 2013, Nature). Voor de verspreiding van het SARS-CoV bleken zogenaamde "super spreading" events kenmerkend te zijn: geïnfecteerde individuen die het virus in korte tijd overdroegen naar tientallen mensen, veelal familieleden en ziekenhuispersoneel. Mens-op-mens transmissie bleek een feit. Reizende geïnfecteerde individuen vormden vervolgens de bron voor uitbraken op meerdere continenten binnen een tijdsbestek van een paar maanden. SARS-CoV verspreidde zich aldus via vliegtuigroutes waarbij uiteindelijk 8000 mensen geïnfecteerd werden in 25 landen (WHO). Met 800 doden bedroeg de mortaliteit 10%. In afwezigheid van specifieke reagentia tegen dit nieuwe virus was de belangrijkste wijze waarop de globale epidemie uiteindelijk kon worden ingedamd dan ook door strikte toepassing van maatregelen die erop gericht waren verspreiding te stoppen: strikte toepassing van hygiënemaatregelen, quarantaine van patiënten, uitgebreide tracersing van personen waarmee geïnfecteerde in contact waren geweest, etc. Hierdoor kon de WHO in juli 2003 mededelen dat mens-op-mens overdracht van het virus en daarmee de verspreiding tot een halt was gebracht.

Tien jaar later werd opnieuw een zeer pathogeen coronavirus bij de mens geïdentificeerd (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV), dat sterk lijkt op het SARS-coronavirus. Het virus werd voor het eerst in mensen geïdentificeerd in 2012 in patiënten met een acute longontsteking. Vervolgens werd het virus aangetoond in dromedarissen, van waaruit zoönotische transmissie de infectie bij de mens kan veroorzaken. In dromedarissen verloopt de infectie grotendeels asymptomatisch. Net als bij SARS greep de epidemie om zich heen als gevolg van mens-op-mens transmissie, met name in ziekenhuizen, en liet vanaf 2014 een duidelijke toename zien (Zaki, 2012; WHO MERS-CoV Research Group 2013; 10.2 e. eng WHO update 2014). Het scenario dat zich bij de SARS epidemie van een decennium eerder had voorgedaan, leek zich ook voor MERS te gaan ontrollen. Het virus veroorzaakt een ernstige lagere luchtweginfectie. Er zijn op dit moment 2494 globale gevallen geregistreerd bij de WHO (status september 2015), met een mortaliteit van >35% (912 doden). SARS manifesteerde zich indertijd als een infectieziekte in verder gezonde individuen. Bij MERS is in de meeste gevallen sprake van comorbiditeit

en doet de aandoening zich vooral voor bij ouderen of mensen met een verzwakt immuunsysteem. In tegenstelling tot de SARS uitbraak in 2003 is de MERS epidemie nog altijd niet onder controle.

Begin 2020 diende zich een derde uitbraak van een coronavirus aan welke begon in de provincie Hubei, China. Net als bij SARS-CoV en MERS-CoV vind het nieuwe coronavirus zijn oorsprong in een dierlijk reservoir en vooralsnog zijn dat net als bij SARS-CoV vleermuizen, maar met het grote verschil op de snelheid waarmee de infectie zich verspreid binnen de bevolking. Ter informatie zijn hieronder de epidemiologische curves weergegeven van SARS-CoV (linksboven), MERS-CoV (rechtsboven) en 2019-nCoV (onder) waarin gezien kan worden dat de infectie zich inderdaad veel sneller verspreid dan de eerdere coronavirus uitbraken met SARS-CoV en MERS-CoV.



Tot op heden (10 februari 2020) zijn er ruim 40000 gediagnosticeerde gevallen van 2019-nCoV met een mortaliteit van meer dan 2% (>900 doden). Vanwege de snelle verspreiding van dit virus binnen China, maar ook in de rest van de wereld (tot op heden in 24 andere landen), heeft de wereldgezondheidsorganisatie de uitbraak van 2019-nCoV bestempeld als de zesde PHEIC (Public Health Emergence of International Concern) na bijvoorbeeld mexicaanse griep in 2009 en Zika virus in 2015-16.

Bestrijding en ontwikkeling van antivirale middelen en vaccins

In afwezigheid van effectieve antivirale middelen bestond de bestrijding van de SARS uitbraak vooral uit het gebruik van breed spectrum antibiotica om secundaire bacteriële infecties te voorkomen. Ze vormden hiermee een aanvulling op de ondersteunende behandelingsprotocollen (Cheng, 2013, Antiviral Res). Omdat de uitbraak door strikt klinisch management binnen een aantal maanden succesvol onder controle gebracht werd verdween de noodzaak om de ontwikkeling van specifieke antivirale middelen en behandelmethoden te onderzoeken en uit te voeren zowel bij wetenschappers als de beleidsmakers. Dit is vervolgens in het licht van de MERS-CoV uitbraak dan ook gezien als een gemiste kans (Hilgenfeld & Peiris en Cheng, 2013, Antiviral Res). Er werden aldus beperkt initiatieven ontplooid om onderzoek naar therapeutische en profylactische middelen door te zetten. Het gevolg hiervan was dat er op het moment van de MERS-uitbraak geen specifieke middelen voorhanden waren. Men moest terugvallen op de behandelmethoden die indertijd ook als eerste defensiemiddel werden ingezet en waarvan de daadwerkelijke effectiviteit in onderzoeken achteraf discutabel bleek. In recent onderzoek is aangetoond dat Type I interferon en ribavirine (een breed spectrum antiviraal middel) ziekteverschijnselen in MERS-CoV geïnfecteerde makaken kunnen reduceren (Falzarano, 2013). Van een aantal zogenaamde small compounds is in vitro aangetoond dat ze MERS-CoV replicatie kunnen remmen (o.a. Adedeji, 2014; ██████████). Dit zijn de eerste aanknopingspunten om gerichte ontwikkeling van coronavirus specifieke antivirale middelen weer op te pakken en door te zetten. Voor zowel SARS-CoV als MERS-CoV wordt een tweetal virale proteases als belangrijkste targets voor de ontwikkeling van antivirale middelen gezien.

Echter, tot dusver is nog geen enkel van deze op basis van in vitro modellen ontwikkelde compounds door een preklinisch ontwikkelingsprogramma gekomen (Hilgenfeld, 2014, FEBS J). Vaccinontwikkeling tegen MERS-CoV is gestart waarbij de meest gekozen benadering is om antilichamen op te wekken tegen het spike (S) eiwit. Dit eiwit zorgt door middel van interactie met receptormolecuul DPP4 voor infectie (Du & Jiang, 2015, Expert Opin Biol Ther). Aangetoond is dat virus-neutraliserende antistoffen betrokken zijn bij de reductie van longpathologie en bescherming tegen MERS-CoV infectie (Zhang, 2015, Cell Mol Immunol; Zhao, 2015, JVI; Pascal, 2015, PNAS). Deze recente resultaten laten zien dat de ontwikkeling van een effectief MERS-CoV vaccin haalbaar lijkt. Virus neutraliserende monoklonale antistoffen zouden ontwikkeld kunnen worden voor toekomstig gebruik als een profylactisch middel om bijvoorbeeld ziekenhuispersoneel of familieleden van patiënten preventief te behandelen (Pascal, 2015, PNAS). Er wordt momenteel dus op meerdere fronten gewerkt aan de ontwikkeling van zowel preventieve als therapeutische middelen tegen MERS-CoV infectie en ziekte. Op dit moment is er nog geen specifiek antiviraal interventiemiddel tegen SARS- of MERS-CoV geregistreerd voor gebruik. Zowel aan vaccins als aan antilichaampreparaten of antivirale middelen die, al dan niet gecombineerd, voor preventie dan wel behandeling ingezet kunnen worden is dus een grote behoefte. Een belangrijke ontwikkeling in het onderzoek naar interventie strategieën tegen dergelijke (mogelijk pandemische) uitbraken zijn universeel in te zetten vaccin platforms die snel aangepast kunnen worden in het geval van een uitbraak met pandemisch potentieel, maar ook binnen het onderzoek naar antivirale middelen zijn er ontwikkelingen om grootschalige screening uit te voeren om kandidaat antivirale middelen te identificeren. De snelheid van beide programma's leiden ertoe dat zowel binnen commerciële bedrijven, maar ook internationale consortia, een snelle beschikbaarheid is van interventie strategieën tegen in dit geval 2019-nCoV. Een voorbeeld hiervan is de zeer recente "call for proposal" van (10.2.e.eng), waarbij de call open is voor "... all types of non-profit research organizations, for-profit companies, international organizations and foundations, joint R&D ventures, government research organizations, and academic institutions ideally having a geographical footprint internationally."

Preklinische modellen

Een grote belemmering voor de ontwikkeling van de gewenste interventiestrategieën is de beperkte beschikbaarheid van (kleine) diermodellen voor infectie. Voor zowel SARS- als MERS-CoV zijn modellen ontwikkeld in non-humane primaten (NHP). Deze modellen zijn op ethische en praktische gronden voor de studies in dit projectvoorstel niet geschikt. Voor SARS-CoV infectie is een aantal diermodellen beschikbaar. Fretten, katten (10.2.e.eng), hamsters (Roberts, 2005, JVI) en muizen (Roberts, 2005, JVI) zijn te infecteren met SARS-CoV isolaten en bruikbaar voor het uitvoeren van de studies in dit projectvoorstel. Klinische verschijnselen als gevolg van de SARS-CoV infectie zijn in deze diermodellen in verschillende mate geobserveerd; in katten verloopt de infectie grotendeels asymptomatisch, evenals in jonge Balb/c muizen. In oudere Balb/c muizen, fretten en hamsters zijn klinische verschijnselen gerapporteerd. Daarnaast zijn er additionele modellen in muizen gegenereerd op basis van transgene modellen (Tseng, 2007, JVI) dan wel aan de muis geadapteerde virusstammen (Day, 2009, Virology; Roberts, PLoS Path, 2007). Ook deze modellen zijn inzetbaar om de doelstellingen van dit projectvoorstel te halen.

Voor MERS-CoV infectie zijn dromedarissen om praktische redenen geen bruikbaar model. Onderzoek heeft aangetoond dat soort-specifieke variaties in de cellulaire receptor van MERS-CoV (DPP4) verantwoordelijk zijn voor het al dan niet kunnen binden van het virus en hiermee bepalen of een gastheer al dan niet geïnfecteerd kan worden. Hieruit is gebleken dat er geen binding plaatsvindt aan de het DPP4 molecuul van diersoorten als de fret, muis, rat, hamster, en cavia. Middels dit *in vitro* vooronderzoek werd het konijn als bruikbaar diermodel voor MERS-CoV infectie geïdentificeerd, op basis van een relatief geconserveerde receptor t.o.v. die in de mens. Dit is vervolgens in vivo onderzocht en bevestigd. Net als in dromedarissen en kamelen laten MERS-CoV geïnfecteerde konijnen een bovenste luchtweginfectie zien (10.2.e.eng). Daarnaast bleek er ook in de onderste luchtwegen van het konijn virus aanwezig te zijn. Opvallend is dat de konijnen geen klinische symptomen laten zien na infectie met MERS-CoV (net als in dromedarissen en kamelen). Dit is tevens een beperking voor het gebruik van conventionele konijnen omdat alleen de replicatie van het MERS-CoV in relevante weefsels kan worden bestudeerd terwijl er geen uitspraken over klinische verschijnselen kunnen worden gemaakt. Echter voor het uittesten van nieuwe vaccins en/of antivirale geneesmiddelen ter behandeling van MERS-

CoV is een diermodel, dat klinische verschijnselen vertoont, van groot belang. Voor het opzetten van een MERS-CoV model in konijnen, waarin klinische verschijnselen kunnen worden bestudeerd, zal gebruikt worden gemaakt van immuun gecompromitteerde konijnen. Er zijn aanwijzingen in de literatuur, dat de afwezigheid van een functioneel immuunsysteem vaker tot klinische verschijnselen leidt na een MERS-CoV infectie dan in mensen met een goed functionerend immuunsysteem. Studies hebben aangetoond, dat het immuun systeem, voornamelijk het innate immuun systeem, van groot belang is voor de bescherming tegen MERS-CoV infectie (Faure 2014 PLOS one). Voornamelijk concentraties van interferon alpha, een pro-inflammatoir cytokine, zijn bekend om te correleren met verhoogde overleving van MERS-CoV patiënten (Faure 2014 PLOS one). Daarnaast hebben een groot aantal MERS-CoV patiënten chronische ziekten zoals diabetes, hypertensie of obesitas (Badawi 2016 international journal of infectious diseases). Deze aandoeningen hebben o.a. een remmend effect op het (innate) immuunsysteem (Odegaard 2012 Cold Spring Harbor Perspect Med). Daarom zou, net als bij de mens, een verzwakt immuunsysteem in konijnen kunnen leiden tot het optreden van klinische verschijnselen en ziekte na MERS-CoV infectie. Het hier beschreven immuunsuppressie model (IC konijn) zal kunnen worden gebruikt voor het uittesten van nieuwe interventie strategieën bij MERS-CoV. Door behandeling met prednisolon zal het innate immuunsysteem van de konijnen worden geremd (Bautista et al. , 1996, JPGN; Davis, 1971 ann. Rheum. Dis.). In een pilot experiment zal bestudeerd worden of immuunsuppressie leidt tot het optreden van klinische verschijnselen na een MERS-CoV infectie. Alleen als door de behandeling met prednisolon een MERS-CoV model kan worden opgezet dat beter de klinische fenotype in de mens nabootst in tegstelling tot gezonde konijnen zal met het immunogecomprimeerd konijnen model worden gewerkt. Bij een negatieve resultaat van het pilot experiment, namelijk de afwezigheid van klinische verschijnselen bij een verzwakt immuunsysteem, zal dit model binnen deze projectvoorstel niet meer verder worden gebruikt (bijvoorbeeld voor het uittesten van interventie strategieën) maar zal nog wel onderzoek worden gedaan met het niet immunogecomprimeerde konijn.

Naast het preklinische konijnenmodel voor MERS-CoV infectie is er ook een zogenaamd knock-in muizenmodel beschikbaar (Pascal, 2015, PNAS). Dit muizenmodel is gegenereerd door het gen dat codeert voor DPP4 te vervangen door het menselijke DPP4 gen (knock-in). Omdat het gen dat codeert voor menselijk DPP4 in dit muizenmodel onder controle staat van fysiologisch relevante transcriptiemechanismen wordt het gen enkel tot expressie gebracht in de respiratoire weefsels van de knock-in muis. Respiratoire challenge infectie met MERS-CoV leidt net als in dromedarissen (en eerdergenoemde konijnen) tot replicatie van het virus in luchtweg- en longweefsel. Ook in dit model werden geen klinische verschijnselen geobserveerd. Anders dan bij de konijnen is in dit muizenmodel wel sprake van histopathologische afwijkingen in de longen van geïnfecteerde dieren die overeenkomen met die in geïnfecteerde patiënten.

De opgevoerde modellen (muis, hamster, fret, konijn, kat) zullen gebruikt worden in de volgende gevallen, dit keuzeproces is verduidelijkt in de flowchart (zie Appendix 1), in het bovenste deel:

Afhankelijk van de vooraf beschikbare informatie over het specifieke coronavirus en de uit te testen antivirale interventiestrategie zal een informed decision voor de keuze van het model gemaakt worden:

In het geval het antivirale interventiestrategieën tegen uitbraken van SARS-CoV zullen de volgende modellen ingezet/geselecteerd kunnen worden: (Tg) muis, hamster, fret, kat.

In het geval het antivirale interventiestrategieën tegen uitbraken van MERS-CoV zullen de volgende modellen ingezet/geselecteerd kunnen worden: (Tg) muis (Pascal, 2015, PNAS), (IC) konijn (10.2.e. en g).

In het geval het antivirale interventiestrategieën tegen uitbraken met nieuwe coronavirusvarianten (X-CoV) zal in potentie gebruikt gemaakt kunnen gaan worden van elk van de opgevoerde modellen. Middels (pilot) dose finding studies zal het meest geschikte model geselecteerd worden, op basis van aantoonbare virusreplicatie in het betreffende model na infectie met deze nieuwe coronavirusvarianten. Voor de huidige uitbraak van 2019-nCoV zal voornamelijk gekeken worden naar het gebruik van muizen (al dan niet transgeen), hamsters, konijnen en fretten aangezien eerste analyse van het genoom van 2019-nCoV grote overeenkomsten vertoont met SARS-CoV, maar ook MERS-CoV. Of het huidige virus, 2019-

nCoV, ook daadwerkelijk kan repliceren en ziekteverschijnselen induceert in de voorgestelde diermodellen is nog niet duidelijk, maar indien beschikbaar zal dergelijke informatie gebruikt worden om bijvoorbeeld humane eindpunten verder te verfijnen of afname schema's aan te passen. De samenwerking met verschillende onderzoekers, bv. [10.2.e.eng] van het [10.2.e.eng], maar ook internationale consortia, bv. [] en [] moeten ervoor zorgen dat beschikbare kennis gedeeld wordt onder andere in het kader van vermindering van proefdier gebruik.

De aanvrager voert deze studies uit als een zgn. CRO voor derden. Omdat het voorspellen van uitbraken onmogelijk is zijn de onderstaande getallen gebaseerd op een scenario dat zich in de komende 5 jaar een uitbraak met een coronavirus voordoet zoals die zich voor SARS in 2003 en MERS in 2012 voor heeft gedaan. Omdat de MERS epidemie nog niet onder controle is, is de verwachting dat de MERS-modellen (muis, konijn) het meest gebruikt zullen worden. Het gebruik van de overige modellen is gebaseerd op een uitbraak in de komende 5 jaar waarvoor één van deze modellen geschikt zou kunnen zijn. Echter, hier is geen rekening gehouden met het feit dat in de afgelopen jaren meerdere snel inzetbare interventie strategieën ontwikkeld zijn en kunnen worden wat inhoudt dat bij de huidige uitbraak deze kandidaat interventie strategieën snel ingezet kunnen worden. Een gunstige ontwikkeling aangezien het epidemisch verloop van de infectie vele malen sneller is dan eerdere uitbraken met SARS-CoV en MERS-CoV.

Klinische modellen

Naast zoals hierboven vermeld het gebruik van preklinische modellen, zijn er steeds meer initiatieven om ook klinische modellen in te zetten voor werkzaamheidsstudies. Dergelijke studies worden op dit moment al wel uitgevoerd voor laag pathogene virussen zoals seizoens-influenza, humaan respiratoir syncytieel virus and rhinovirus. Echter, op dit moment zijn er ook ontwikkelingen om het klinische model ook in te zetten voor werkzaamheidsstudies tegen SARS-CoV-2 (zie ook de publicatie hierover: A COVID-19 human viral challenge model. Learning from experience. <https://doi.org/10.1111/irv.12797>). Een dergelijk model kan de ontwikkeling van interventie strategieën versnellen aangezien op voorhand bekend is dat de proefpersoon daadwerkelijk geïnfecteerd zal worden in plaats van een grote klinische studie waarin een zeer groot aantal individuen behandeld of gevaccineerd moeten worden om te komen tot significantie. Uiteraard zullen dergelijke virussen, die uiteindelijk gebruikt zullen worden om gezonde individuen te infecteren, getest moeten worden op aanvaardbare virulentie en pathogeniciteit. Hoewel de richtlijnen hiervoor niet omschreven zijn (in tegenstelling tot bijvoorbeeld [levend verzwakte] vaccins), zal in een relevant diermodel het beoogde humane challenge virus eerst getest moeten worden. Resultaten tot nu toe hebben uitgewezen dat van de drie opgezette modellen, het hamster model het meest gevoelig is voor infectie met SARS-CoV-2, en daarom is dit model hiervoor bij uitstek geschikt. De huidige wijziging omvat dergelijk werk en de opzet voor een dergelijk model heeft een tijdsreeks karakter (zoals omschreven in appendix 3 van de project aanvraag) waarbij zowel de virologie (zowel kortdurend, 4 dagen, in het geval van virus replicatie in de onderste luchtwegen als langdurend, 10 dagen, in het geval van uitscheiding van virus in de bovenste luchtwegen) en ontwikkeling van ziekte (relatief langdurend, 10 dagen) bestudeerd zal worden. De huidige wijziging van het aantal dieren (hamsters) in appendix 3 stelt ons in staat om in de resterende looptijd van de vergunning twee kandidaat SARS-CoV-2 virussen te testen op toepasbaarheid in klinische studies.

Paraatheid

Voor onderzoek aan (antivirale interventiestrategieën tegen) SARS- en MERS-CoV is dus een aantal diermodellen beschikbaar. Voor lopende ontwikkelingstrajecten van farmaceuten kunnen deze door de aanvrager ingezet worden om de studies gericht op de ontwikkeling van antivirale interventiestrategieën binnen de context van dit projectvoorstel uit te voeren. Omdat het voorspellen van uitbraken onmogelijk is zijn de in dit projectvoorstel beschreven dierproeven gebaseerd op een scenario dat zich in de komende 5 jaar een uitbraak met een coronavirus voordoet zoals die zich voor SARS-CoV (2003) en MERS-CoV (2012) voor heeft gedaan. Dit kan dan gaan om nieuwe varianten van MERS- en SARS-CoV maar ook om een nieuwe coronavirusvariant (X-CoV). Omdat de MERS-CoV epidemie nog niet onder controle is, is de verwachting dat de MERS-modellen (muis, IC en normaal konijn) het meest gebruikt zullen worden. Het gebruik van de overige modellen is gebaseerd op een uitbraak in de komende 5 jaar waarvoor één van deze modellen geschikt zou kunnen zijn. Indien deze uitbraak zich niet voordoet zal

het werkelijke aantal gebruikte dieren en diersoorten dus een stuk minder zijn dan opgevoerd in het projectvoorstel.

Binnen onderzoeksprojecten als [10.2.e. eng] en globale surveillance initiatieven als ISARIC wordt wereldwijd gekeken of er zich mogelijk nieuwe virusuitbraken zouden kunnen voordoen. Enerzijds betekent dit het karakteriseren van virussen bij dieren die mogelijk kunnen overspringen naar de mens en anderzijds het karakteriseren van nieuwe virussen bij de mens en het ontwikkelen van interventiestrategieën. In de context van dit soort initiatieven wordt getracht een staat van paraatheid te verkrijgen die tot doel heeft toekomstige coronavirusuitbraken vergelijkbaar met SARS- en MERS-CoV in een vroeg stadium te detecteren zodat ontwikkeling van bestrijdingsmethoden zo snel mogelijk kan worden opgestart. Voor deze nieuwe coronavirussen (X-CoV) is het dus wenselijk om snel een diemodel te kunnen selecteren dat ingezet kan worden om de ontwikkeling van antivirale interventiestrategieën te ondersteunen. Daarnaast zijn er verschillende internationale consortia (zoals [] en []) die zich richten op snelle vaccin ontwikkeling in het kader van een pandemische dreiging en derhalve snel ingezet kunnen worden om een specifiek vaccin op de markt te brengen door op voorhand het vaccin concept te licenseren, waarbij de specifieke component van het vaccin uitwisselbaar is. Bovendien zijn er daarnaast ook meerdere platforms die onderzoek doen naar (a)specifieke antivirale strategieën, waarbij voorwerk in vitro mogelijk is om snel een screening uit te voeren of een bepaald antiviraal middel werkzaam is tegen bijvoorbeeld 2019-nCoV. Zo ja, dan kunnen dergelijke antivirale middelen na preklinische testen snel ingezet worden als interventie strategie.

NB: in de huidige wijziging van de project vergunning is een aanzienlijke verhoging gevraagd voor het testen van interventie strategieën tegen het 2019-nCoV en ondanks het feit dat de resterende looptijd van dit project nog maar 1 van de vergunde 5 jaar is, is het de verwachting (mede ook op basis van bovenstaande informatie over de snelheid van het virus, maar ook de snelheid waarmee nieuwe interventie strategieën ontwikkeld kunnen worden) dat in het komende jaar dit hoge aantal dieren nodig is om kandidaat interventie strategieën te onderzoeken op hun werkzaamheid. Deze berekening is onder andere gericht op het aantal bedrijven en internationale consortia (tot nu toe 12-13) die direct of indirect al aangegeven hebben dat bij het beschikbaar zijn van een model voor 2019-nCoV, ze daadwerkelijk ook interventie studies willen uitvoeren zoals omschreven in Appendix 6.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

De doelstelling van het project is om door derden ontwikkelde biologische en/of farmaceutische middelen in preklinische modellen uit te testen op hun farmacokinetiek, immunogeniciteit en/of werkzaamheid om preventief dan wel therapeutisch te beschermen tegen (de gevolgen van) infecties met coronavirussen en daarnaast om de veiligheid van het SARS-CoV-2 virus aan te tonen voor klinische toepassingen.

De doelstelling wordt haalbaar geacht omdat de aanvrager ervaring heeft met diemodellen voor coronavirusinfecties zoals SARS-CoV in fretten en katten ([10.2.e. eng]) en MERS-CoV in konijnen ([10.2.e. eng]). Daarnaast heeft de aanvrager uitgebreide ervaring op het gebied van respiratoire infecties in de beschreven diemodellen zoals infecties met influenza in muizen, fretten en katten, infectie met HRSV in muizen en fretten, infecties met HMPV in hamsters, maar ook het opzetten van immuunsuppressie modellen voor influenza en HRSV. Afhankelijk van het middel dat onderzocht gaat worden en de vraagstelling die de opdrachtgever(s) van de studies beantwoordt wenst (wensen), zal een keuze voor één van de modellen gemaakt worden. De overwegingen die hierin een rol spelen (te onderzoeken agens, toedieningsroutes en volumes, gewenste uitleesparameters) zullen bij het indienen van de werkprotocollen bij de IvD onderbouwd worden.