

Ondanks dat voor de relatief korte resterende looptijd van het project een aanzienlijke verhoging aangevraagd wordt, is het haalbaar om deze experimenten uit te voeren. Over het algemeen is bij dergelijke studies het verhoogde inperkingsnivo (klasse 3) waaronder gewerkt dient te worden na infectie kort en behelst een periode van maximaal een week, terwijl in de aanloop fase (bijvoorbeeld een vaccinatie fase) voor een langere tijd de dieren gehuisvest zullen worden onder klasse 2 inperking (in een prime-boost regime een periode van bijvoorbeeld 7-8 weken). Vanwege de korte tijdsduur van de verhoogde inperking, kunnen dus meerdere studies in parallel ingezet worden en vervolgens kunnen de dieren geïnfecteerd worden voor het bestuderen van de werkzaamheid. Ook het gebruik van bijvoorbeeld transgene muizen hoeft geen belemmering te zijn aangezien hiervoor meerdere opties beschikbaar zijn, namelijk commercieel aanschaffen of transgeen maken via relevante vectoren.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Een zoönotische transmissie en een daarop volgende transmissie van mens-op-mens van een virus kan zeer grote gevolgen hebben, zoals de uitbraken met hoog pathogene coronavirussen in de afgelopen jaren hebben aangetoond. Naast desastreuze effecten voor de gezondheid van de mens (10% en 35% mortaliteit voor SARS- resp. MERS-CoV) had deze uitbraak een enorme impact op de economie (voornamelijk in de Aziatische landen).

Op dit moment is de spreiding van MERS-CoV nog niet onder controle. Het virus maakt nog altijd slachtoffers in de regio in het Midden-Oosten waarin het voor het eerst werd geïdentificeerd met inmiddels meer dan 2400 gerapporteerde gevallen, waarvan ruim 900 fataal. Daarnaast deed zich eerder dit jaar de situatie voor dat een geïnfecteerde reiziger de bron was van een snel om zich heen grijpende uitbraak in Zuid-Korea waarbij in korte tijd 186 individuen geïnfecteerd raakten. De directe maatschappelijke gevolgen hiervan waren groot omdat drastische maatregelen nodig waren om deze uitbraak in te dammen: opsporen van hen die in contact waren geweest met geïnfecteerde individuen maar ook monitoring- en verstrekkende quarantainemaatregelen. Een aanzienlijk deel, in het geval van Zuid-Korea het grootste deel, van de besmettingen wordt opgelopen in ziekenhuissituaties. Met de juiste hygiënemaatregelen is een goede inperking van de verspreiding mogelijk, maar het gebrek aan antivirale middelen maakt efficiënte en doelgerichte bestrijding van deze uitbraken moeilijk en belastend. Hoe de MERS-CoV epidemie zich verder zal ontwikkelen is onduidelijk maar zolang ze niet onder controle is, blijft het risico aanzienlijk dat uitbraken zoals in Zuid-Korea zich zouden kunnen voordoen op iedere plaats in de wereld.

Duidelijk is dus dat er een grote noodzaak is om interventiestrategieën tegen (toekomstige) uitbraken van hoog pathogene coronavirussen zoals SARS- en MERS-CoV te ontwikkelen. De recente MERS-CoV epidemie laat zien dat het wenselijk is om paraat te zijn om toekomstige uitbraken met al dan niet nieuwe coronavirussen adequaat te kunnen bestrijden. In het kader van globale paraatheid tegen toekomstige uitbraken met hoog pathogene coronavirussen is het van groot belang om de ontwikkeling van deze strategieën door te zetten en alle mogelijkheden daartoe in te zetten (Hilgenfeld & Peiris, 2013, Antiviral Res). In eerste instantie is er een duidelijke behoefte aan antivirale middelen (antilichaampreparaten, antivirale middelen) die ingezet zouden kunnen worden om een uitbraak in ontwikkeling in te kunnen dammen en onder controle te krijgen. Niet alleen patiënten, maar zeker ook het ziekenhuispersoneel vormen concrete doelgroepen voor deze middelen. Verder geldt dat er zowel behoefte is aan preventieve als therapeutische producten. De ontwikkeling van een vaccin zou een belangrijke bijdrage leveren aan de preventieve behandeling van vele doelgroepen: zij die werkzaam zijn in de bedrijfstakken waarin blootstelling aan coronavirussen het geval is, hun directe contacten, ziekenhuispersoneel maar ook patiënten die opgenomen worden in een ziekenhuis waarin patiënten geïnfecteerd met coronavirussen in behandeling zijn, reizigers, etc. Het is ook niet ondenkbaar dat, gelijk aan de post-exposure profylactische behandeling van blootstelling aan rabiësvirus, een combinatie van farmaca en vaccin een effectieve behandelingsstrategie tegen coronavirusinfecties zal blijken.

Hiertoe is de beschikbaarheid van de in dit projectvoorstel beschreven preklinische modellen waarin deze interventiestrategieën kunnen worden onderzocht van grote waarde omdat deze ingezet kunnen worden voor het uittesten van antivirale interventiestrategieën tegen zowel bekende als nieuwe virusisolaten - in

het geval van (nieuwe) uitbraken van SARS- en MERS-CoV. Daarnaast kunnen de beschreven en beschikbare modellen ingezet worden om het meest geschikte model te kiezen waarin antivirale interventiestrategieën tegen uitbraken met nieuwe, nu nog onbekende, coronavirussen onderzocht kunnen worden.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

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 ontwikkelde preparaten verschaft door derden/opdrachtgevers (in het algemeen farmaceutische bedrijven) uit te testen. De beschreven modellen zijn inzetbaar voor onderzoek aan antivirale interventiestrategieën tegen zowel bestaande (SARS-, MERS-) coronavirussen als tegen nieuwe coronavirussen die zich in de toekomst zouden kunnen manifesteren. Hierdoor wordt een bijdrage geleverd aan de in 3.1 beschreven gewenste paraatheid in het geval zich uitbraken voordoen zoals die zich in het verleden voor SARS- en MERS-CoV hebben voorgedaan.

De opgevoerde modellen (muis, hamster, fret, (IC) 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 fretten en katten is aangetoond dat SARS-CoV in deze dieren kan repliceren – het virus is in beide modellen aantoonbaar aanwezig in respiratoire monsters (10.2.e.eng) en de pathologische verschijnselen zijn beschreven (10.2.e.eng). Deze modellen zullen dan ook voornamelijk gebruikt kunnen worden in het geval van een nieuwe SARS-CoV uitbraak of in het geval van een uitbraak met een nieuw, nog onbekend CoV – waarbij in pilot (dose finding) experimenten getest kan worden of één van deze modellen geschikt zou zijn om antivirale interventiestrategieën tegen deze coronavirusvarianten op hun werkzaamheid te testen. Enkel als de pilot dose finding experimenten laten zien dat deze modellen geschikt zijn zal van deze modellen gebruik gemaakt worden van de overige modules in het project/de flowchart.

In het geval het antivirale interventiestrategieën tegen uitbraken van MERS-CoV zullen de volgende modellen ingezet/geselecteerd kunnen worden: (Tg) muis (Pascal, 2015, PNAS), konijn (10.2.e.eng). In beide modellen zijn in de afwezigheid van klinische verschijnselen virologische en pathologische verschijnselen beschreven en antivirale interventie studies gerapporteerd (Pascal, 2015, PNAS; eigen ongepubliceerde studies in konijnen). Zoals eerder beschreven kunnen immunogecompromiteerde konijnen gebruikt worden om het behandelingseffect op ziekte te bestuderen. In dit geval zullen de dieren dagelijks met prednisolon worden behandeld om het (innate) immuunsysteem te verzwakken. Als dit model in een pilot experiment leidt tot (versterkte) klinische verschijnselen kan het model voor de onderstaand beschreven modules worden gebruikt. 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 immunogecompromiteerd 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).

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 virusrepliatie in het betreffende model na

infectie met deze nieuwe coronavirusvarianten. Enkel die modellen waarin dit het geval is zullen geselecteerd kunnen worden voor het testen van antivirale interventiestrategieën tegen deze nieuwe coronavirusvarianten.

De farmaceutische bedrijven/opdrachtgever van de aanvrager 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.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Module 1: Dose finding coronavirusinfecties

Infectieprocedures. Afnameprocedures. Bemonstering van respiratoire weefsels middels swabs. Euthanasie.

Module 2: Gastheeradaptatie coronavirussen

Infectieprocedures. Afnameprocedures. Bemonstering van respiratoire weefsels middels swabs. Euthanasie.

Module 3: Time-course coronavirusinfecties

Infectieprocedures. Afnameprocedures. Bemonstering van respiratoire weefsels middels swabs. Euthanasie.

Module 4: Farmacokinetiek van antivirale middelen

Toedieningsprocedures van antivirale preparaten (compounds, antilichaampreparaten). Afnameprocedures. Euthanasie.

Module 5: Immunogeniciteit van vaccinpreparaten

Toedieningsprocedures van vaccinpreparaten. Afnameprocedures. Euthanasie.

Module 6: Werkzaamheid antivirale interventiestrategieën

Toedieningsprocedures van antivirale- en/of vaccinpreparaten. Afnameprocedures. Infectieprocedures. Bemonstering van respiratoire weefsels middels swabs. Euthanasie.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Afhankelijk van het gekozen preklinische model en de beschikbare informatie over het uit te testen antivirale preparaat wordt een selectie gemaakt uit de beschikbare Modules die nodig zijn om de specifieke doelstelling te beantwoorden. Voor het uitvoeren van studies om de werkzaamheid van antivirale preparaten uit te kunnen voeren in Module 6 van het project is het vaststellen van een aantal parameters vereist. Indien deze parameters niet (vanuit de opdrachtgever of vanuit eerdere studies) beschikbaar zijn kunnen deze worden bepaald in (een selectie uit) Modules 1 t/m 5.

Een flowchart waarin samenhang en fasering van de verschillende Modules is weergegeven is toegevoegd als Appendix 1. Hierin zijn de Modules als genummerde groene blokken weergegeven. Centraal staat Module 6, waarin de doelstelling van het project aangekaart wordt: het bepalen van de werkzaamheid van antivirale interventiestrategieën tegen coronavirusinfecties. Van bovenaf in de flowchart wordt het selectieproces van het te gebruiken virus-diermodel beschreven en welke parameters daarvoor bepaald dienen te worden in welke Modules (1-3, zie hieronder voor meer details). Van onderaf in de flowchart worden Modules (4-5) weergegeven die van belang zijn voor het bepalen van werkzaamheidsindicatoren van antivirale interventiestrategieën (PK of immunogeniciteitsstudies) voordat ze getest kunnen worden in Module 6.

Modules 1 t/m 3 dienen ter bepaling van de inputparameters en eindpunten van de coronavirusinfecties in de verschillende modellen die vastgesteld moeten worden voor de werkzaamheidsstudies in Module 6 of voor klinische toepassing. Hiertoe wordt in Module 1 de optimale infectiedosis en -route voor het te gebruiken preklinische model bepaald. Indien blijkt dat er voor een preklinisch muizenmodel voor een bepaald coronavirus geen geschikte virusdosering vast te stellen is omdat het virus in de muis onvoldoende virulent is, bestaat de mogelijkheid om het virusisolaat te adapteren aan replicatie in de muis in Module 2. Met het aldus verkregen virus wordt vervolgens in Module 1 de optimale infectiedosis bepaald. Hierdoor ontstaat de mogelijkheid om in een klein diermodel interventiestrategieën uit te testen. De werkzame strategieën zouden vervolgens onderzocht kunnen worden in modellen gebaseerd op wild type virussen. Als zodanig kunnen deze studies een brug en selectiemoment vormen tussen in vitro studies en proefdierstudies in grotere diermodellen.

Met de optimale infectiedosis worden vervolgens in Module 3 de optimale eindpunten van de infectie bepaald voor de werkzaamheidsstudies in Module 6 op grond waarvan de werkzaamheid van antivirale preparaten kan worden vastgesteld aan de hand van de te gebruiken uitleesparameters of worden resultaten gebruikt om te bepalen of het beoogde virus geschikt is voor klinische toepassingen (infectie van gezonde individuen voor het uitvoeren van werkzaamheidsstudies).

Modules 4 en 5 dienen voor het bepalen van de optimale toedieningsschema's van de antivirale preparaten (antivirale middelen/compounds in Module 4 en vaccins in Module 5) die vastgesteld moeten worden voor de werkzaamheidsstudies in Module 6. Hiervoor worden in Module 4 studies uitgevoerd die dienen om de farmacokinetiek van antivirale middelen (compounds, antilichaampreparaten, etc.) in het gekozen preklinische model te bepalen. De resultaten van de studies in Module 4 worden gebruikt als input voor een keuzemoment (Go/No-Go) – indien uit de farmacokinetiek blijkt dat het middel ongeschikt is voor gebruik in het geselecteerde preklinische model zal geen werkzaamheidsstudie in Module 6 plaatsvinden en kan de keuze voor een ander preklinisch model overwogen worden indien uit analyses blijkt dat de gevonden farmacokinetiek diersoort specifiek is (bv. wanneer blijkt dat een omzetting van een pro-drug naar zijn actieve vorm in de geselecteerde diersoort niet plaatsvindt).

In Module 5 wordt de immunogeniciteit van kandidaat vaccins tegen coronavirussen bepaald. De resultaten worden gebruikt om de vaccinatieschema's voor werkzaamheidsstudies in Module 6 op te stellen. Ook hier is een keuzemoment ingebouwd: indien het kandidaat vaccin niet of onvoldoende immunogeen blijkt zal geen werkzaamheidsstudie uitgevoerd worden. Indien gewenst en/of mogelijk zou een nieuwe immunogeniciteitsstudie overwogen kunnen worden.

In Module 6 wordt de werkzaamheid van antivirale preparaten om preventief dan wel therapeutisch te beschermen tegen (de gevolgen van) infecties met coronavirussen bepaald in het geselecteerde preklinische model. Indien noodzakelijk worden de hiervoor benodigde gegevens gebruikt uit studies uitgevoerd in Modules 1 t/m 5.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Module 1: Dose finding coronavirusinfecties (DF)
2	Module 2: Gastheeradaptatie coronavirussen (GA)
3	Module 3: Time-course coronavirusinfecties (TC)
4	Module 4: Farmacokinetiek van antivirale middelen (PK)
5	Module 5: Immunogeniciteit van vaccinpreparaten (IMM)
6	Module 6: Werkzaamheid antivirale interventiestrategieën (EFF)
7	
8	
9	
10	

Formal DEC-3-lysis

The first part of the analysis is the identification of the main components of the system. This is done by a thorough review of the system's architecture and its various modules.

A. Identification of the main components

The main components of the system are:

- 1. The user interface, which allows the user to interact with the system.
- 2. The data management module, which handles the storage and retrieval of data.
- 3. The processing module, which performs the core operations of the system.

The second part of the analysis is the identification of the relationships between these components. This is done by a thorough review of the system's data flow and control flow.

The relationships between the components are:

- 1. The user interface sends data to the data management module.
- 2. The data management module sends data to the processing module.
- 3. The processing module sends data back to the user interface.

The third part of the analysis is the identification of the system's requirements. This is done by a thorough review of the system's specifications and its various modules.

The requirements of the system are:

- 1. The system must be able to handle a large volume of data.
- 2. The system must be able to perform complex operations.
- 3. The system must be able to interact with the user.

The fourth part of the analysis is the identification of the system's constraints. This is done by a thorough review of the system's specifications and its various modules.

The constraints of the system are:

- 1. The system must be able to handle a large volume of data.
- 2. The system must be able to perform complex operations.
- 3. The system must be able to interact with the user.

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD277002015283

Dit project is oorspronkelijk aangevraagd door BioXpert onder het nummer AVD905002015283. Op het moment dat BioXpert ophield te bestaan is dit project overschreven naar Viroclinics B.V. die zelf vergunninghouder is geworden. Het heeft toen een nieuw nummer gekregen AVD277002015283.

Dit advies heeft betrekking op de 3e wijziging van dit project. De hierop betrekking hebbende tekst is in Bold weergegeven.

Dit advies heeft betrekking op de 4^e wijziging van dit project. De hierop betrekking hebbende tekst is in Bold rood weergegeven.

2. Titel van het project: Antivirale interventiestrategieën tegen coronavirussen.

3. Titel van de NTS: Antivirale interventiestrategieën tegen coronavirussen.

4. Type aanvraag:

- X nieuwe aanvraag projectvergunning
- X wijziging van vergunning met nummer AVD905002015283
- X wijziging(3) vergunning met nummer AVD27700201528-3
- X wijziging(4) vergunning met nummer AVD27700201528-3**

5. Contactgegevens DEC:

- naam DEC: [REDACTED]
- telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
- mailadres contactpersoon: [REDACTED]

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- X ontvangen door DEC: 17-11- 2015
- X aanvraag compleet: 17-11-2015
- X in vergadering besproken: 02-12-2015 en 13-01-2016
anderszins behandeld
termijnonderbreking(en) van / tot
besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
- X aanpassing aanvraag: 06-01-2016 en 04-02-2016

X advies aan CCD: 08-02-2016

Wijziging:

X ontvangen door DEC: 20-11-2016

X in vergadering besproken: 30-11-2016

X aanvraag compleet: 20-03-2017

X in vergadering besproken: 27-03-2017

X advies aan CCD: 05-04-2017

Wijziging(3)

X ontvangen door DEC: 03-02-2020

X anderszins behandeld: schriftelijke rondes gestart op 04-02-2020 en op 10-2-2020

X aanvraag compleet: 14-02-2020

in vergadering besproken: n.v.t.

X advies aan CCD: 17-02-2020

Wijziging(4)

X ontvangen door DEC: 06-11-2020

X behandeld in vergadering: 9-11-2020

X Anderszins behandeld: kleine commissie op 13-11-2020

Voltallige commissie: 13/15-11-2020

(schriftelijke ronde)

X aanvraag compleet: 16-11-2020

in vergadering besproken: n.v.t.

X advies aan CCD: 16-11-2020

7. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 06-12-2015 en 19-01-2016

- Strekking van de vragen:

De correspondentie d.d. 06-12-2015 had betrekking op:

- o De beschrijving en onderbouwing van de strategie voor de keuze van een bepaald diermodel in het geval van (varianten op) reeds bekende coronavirussen (SARS, MERS), alsmede voor het ontwikkelen van diermodellen in het geval van een nieuw coronavirus. Verheldering van de bijgevoegde flowchart.

- Toelichting in hoeverre gewaarborgd kan worden dat gekozen wordt voor het diermodel met het minste ongerief.
 - Criteria waaraan een coronavirus moet voldoen om een bepaald traject/model te kiezen.
 - Toelichting of er één of meerdere diermodellen worden gebruikt voor het testen van één preparaat. Nadere onderbouwing in geval er voor het testen van één preparaat meerdere diermodellen worden gebruikt.
 - Onderbouwing van de aantallen groepen, aantallen dieren en aantallen experimenten.
 - Beschrijving van dose-finding studies in niet-symptomatische modellen en de daarbij te hanteren criteria voor het bepalen van de virusload.
 - Toelichting en onderbouwing van de keuze voor gastheer-adaptatie van het virus bij muizen. Toelichting van de te volgen strategie als het niet mogelijk blijkt het virus aan de muis te adapteren. Beschrijving van de experimentele procedures bij gastheer-adaptatie.
 - Vermelding van en toelichting op het geslacht en de gekozen levensstadia van de te gebruiken dieren.
 - Beschrijving van het verwachte tijdstip van het optreden van klinische verschijnselen. Afstemmen van de observatiefrequentie op de te verwachten klinische verschijnselen en het verloop daarvan.
 - Differentiëren van de inschatting van het ongerief naar ongeriefsklasse en naar diersoort; vermelding van het geschatte percentage van de dieren waarop een bepaalde ongeriefsklasse van toepassing is.
 - Beschrijving van en toepassing van de humane eindpunten, telkens toegespitst op het desbetreffende type dierproef en in het bijzonder in het geval van een nieuw coronavirus.
 - Redactionele aspecten: Nader verduidelijken dan wel toespitsen van diverse tekstpassages en een logische en consequente opname van tekstpassages bij de desbetreffende (sub)hoofdstukken in elk formulier. Gebruik van vaktaal en moeilijk taalgebruik in de NTS.
- De correspondentie d.d. 19-01-2016 had betrekking op:
- Helderder beschrijving van criteria die worden gehanteerd bij de keuze van het diermodel en een toelichting in hoeverre de mate van de verwachte welzijnsaantasting hierbij een rol speelt.

- Toevoegen van de ontbrekende flowchart.
 - Helderder beschrijving en onderbouwing voor de keuze van het geslacht en van de leeftijd van de dieren.
 - Redactionele aspecten: Nader verduidelijken dan wel toespitsen van diverse tekstpassages, duidelijk gebruik van bepaalde termen (vaktaal). Aandacht voor correcte beschrijving van de verwachte welzijnsaantasting per diersoort en consequent doorvoeren daarvan in alle formulieren.
- Datum antwoord: 06-01-2016 en 04-02-2016

Correspondentie met de aanvrager over de wijziging:

- Datum: 05-12-2016
- Strekking van de vragen:

De correspondentie d.d. 05-12-2016 had betrekking op:

- De rationale voor een te ontwikkelen immuun gecompromitteerd model met ziekteontwikkeling na challenge met MERS-CoV
 - Duidelijke onderbouwing van de aantallen dieren gemoeid met de pilot en de vervolgstudies, en hoe deze samenhangen
 - De dosering (schema en toedieningsroute) van prednisolon
- Datum antwoord: 20-03-2017

Correspondentie met de aanvrager over de wijziging(3):

- Datum: 9-02-2020
- Strekking van de vragen:

De correspondentie d.d. 9-02-2020 had betrekking op:

- De zeer aanzienlijke uitbreiding van het aantal experimenten, het aantal groepen per experiment en het aantal dieren per groep in bijlage 6 van de aanvraag.
 - De keuze van de diermodellen.
 - Het te verwachten ongerief.
 - Maatregelen om in deze situatie duplicering van experimenten zoveel mogelijk te voorkomen.
 - Aansluiting NTS op gevraagde wijzigingen.
- Datum antwoord: 10-02-2020

- Datum: 12-02-2020
- Strekking van de vragen:
De correspondentie d.d. 12-02-2020 had betrekking op:
 - o Het aantal groepen per experiment en het aantal dieren per groep in bijlage 6 van de aanvraag.
 - o De keuze van de genetisch gemodificeerde diermodellen.
(oa is er sprake van aangetast fenotype)
 - o Aansluiting NTS op projectbeschrijving en de gevraagde wijzigingen.
- Datum antwoord: 14-02-2020

- **Datum: 10-11-2020**
- **Strekking van de vragen:**
 - o **Opnemen alle relevante informatie in de aanvraag zelf**
 - o **Aanpassing van de nevendoelestelling van appendix 3**
 - o **Aanvragen van extra dieren in plaats van samenvoegen groepen**
- **Datum antwoord: 13-11-2020**
- **Datum: 13-11-2020**
- **Strekking van de vragen (schriftelijke ronde in commissie):**
 - o **Aantal dieren (140 hamsters)**
 - o **Status meesturen appendix 6**
- **Datum antwoord: 16-11-2020**

9. Strekking van het de antwoorden: De vragen en opmerkingen van de DEC zijn naar tevredenheid beantwoord; aanvraag na bijstelling volledig en duidelijk.

De antwoorden op de vragen bij de wijziging waren duidelijk beantwoord en ook verwerkt in de relevante aanvraagdocumenten.

Strekking van de antwoorden: De vragen en opmerkingen van de DEC zijn naar tevredenheid beantwoord; aanvraag na bijstelling volledig en duidelijk.

10. De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de wijziging.

De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de wijziging(3).

De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de wijziging(4).

11. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t., de DEC beschikt zelf over de relevante expertise.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft **een wijziging van de vergunning(4)**.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project of de aanvrager.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling.

In de afgelopen 15 jaar zijn er uitbraken geweest van nieuwe zgn. SARS en MERS coronavirussen, met hoge sterftepercentages als gevolg. Van de geïnfecteerde mensen overleed 10% tot 40%. Naast grote gevolgen voor de gezondheid van de geïnfecteerde mensen, hadden deze uitbraken een enorme impact op de economie, met name in de Aziatische landen.

Deze coronavirussen werden vanuit dieren overgedragen op mensen, waarna overdracht van mens-op-mens de uitbraak verergerde. Door toepassing van breedspectrum antibiotica en een strikt klinisch management is men er in geslaagd de SARS-uitbraak onder controle te krijgen. In het geval van de MERS-epidemie is dit echter nog steeds niet het geval. Op dit moment zijn er nog geen specifieke antivirale interventiemiddelen tegen SARS of MERS geregistreerd voor gebruik. Er is derhalve grote behoefte aan vaccins en antilichaampreparaten of antivirale middelen die, al dan niet gecombineerd, voor preventie en behandeling kunnen worden ingezet.

Wereldwijd vinden surveillances plaats om zo spoedig mogelijk nieuwe virusuitbraken te kunnen detecteren. 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 deze initiatieven wordt tevens getracht vergelijkbare coronavirusuitbraken in een vroeg stadium te detecteren, zodat ontwikkeling van bestrijdingsmethoden zo snel mogelijk kan worden opgestart. In dit verband is het wenselijk om snel een diermodel te kunnen selecteren dat ingezet kan worden om de ontwikkeling van antivirale interventiestrategieën te ondersteunen.

Voor de ontwikkeling van middelen en methoden om coronavirusinfecties te bestrijden dienen deze middelen eerst te worden getest in diermodellen

voordat deze in de mens kunnen worden toegepast. Dit is een essentiële schakel in het ontwikkelingstraject van een in de mens toepasbaar medicijn. De aanvrager biedt als zgn. CRO aan derden verschillende preklinische modellen aan om deze antivirale preparaten uit te testen.

Dit project heeft tot doel om de werkzaamheid van antivirale interventiestrategieën (antivirale middelen, vaccins) tegen huidige en mogelijk nieuwe coronavirusinfecties te bepalen in beschikbare diermodellen.

De uit dit project verkregen resultaten dragen bij aan de ontwikkeling en registratie van antivirale interventiestrategieën, die kunnen worden ingezet tegen actuele en toekomstige uitbraken van coronavirussen.

De commissie schat het belang van het project in als een substantieel belang.

De oorspronkelijke aanvraag voorzag reeds in de mogelijkheid dat er zich gedurende de looptijd van de vergunning een uitbraak van een nieuw coronavirus zou voordoen (enkele regels hierboven is een passage uit het oorspronkelijke advies geaccentueerd). De aanvraag had mede tot doel om in het geval van een nieuwe uitbraak snel te kunnen inspelen op de ontstane situatie en de expertise van de aanvrager op het gebied van challenge modellen te kunnen aanbieden aan partijen die vaccins en antivirale middelen willen laten testen op hun werkzaamheid (bescherming tegen infectie en tegen symptomen van de aandoening die wordt veroorzaakt door het nieuwe coronavirus). De wens om onder deze vergunning experimenten te doen met 2019-nCoV (COVID 2019) past volledig binnen de oorspronkelijke doelstelling. Ook in het belang is niets gewijzigd. De uitbreiding met dit nieuwe virus past geheel binnen de oorspronkelijke aanvraag/vergunning, maar de uitbreiding van het aantal dieren (meer experimenten en bijstelling van de proefopzet) en de hogere ongeriefinschattingen voor een deel van de dieren, vereisen wel een hernieuwde afweging.

De wijziging betreft een uitbreiding van de nevendoelelstelling in appendix 3 ('en voor toepassing in klinisch onderzoek') en van het aantal dieren (140 extra hamsters) en is derhalve vergunningplichtig. De wijziging komt voort uit een verzoek van een sponsor om een SARS-CoV-2 virus te onderzoeken op aanvaardbare virulentie en pathogeniciteit in het kader van het uitvoeren van challenge studies in mensen. Virussen, die uiteindelijk gebruikt zullen worden om gezonde individuen te infecteren, moeten vooraf getest worden op virulentie en pathogeniciteit. Hoewel de richtlijnen hiervoor niet omschreven zijn (in tegenstelling tot bijvoorbeeld [levend verzwakte] vaccins), zal in de voorgestelde studie het beoogde humane challenge virus eerst getest worden met 70 dieren in het Syrische hamster model. Er is in de wijziging de mogelijkheid opgenomen om binnen de looptijd van dit project nog een dergelijk experiment met andere SARS-CoV-2 isolaten te kunnen uitvoeren. Het hamster model heeft zichzelf bewezen door te laten zien dat deze hamsters zeer gevoelig zijn voor infectie met SARS-CoV-2 en dat zelfs bij infectie met een relatief lage dosis een actieve replicatie plaatsvindt in de bovenste en onderste luchtwegen en er histopathologische veranderingen in de longen te detecteren zijn. Doel van de proef is om te laten zien dat het

beoogde virus voor humaan gebruik bijvoorbeeld niet virulenter of pathogener is in vergelijking met het virus dat gebruikt is voor het opzetten van het hamstermodel. De commissie onderschrijft het belang van deze doelstelling. Deze sluit ook naadloos aan bij de oorspronkelijke doelstelling van het project (het onderzoeken van de werkzaamheid van antivirale interventiestrategieën (antivirale middelen, vaccins) tegen huidige en mogelijk nieuwe coronavirusinfecties in beschikbare diermodellen).

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De instelling heeft een uitgebreide ervaring met het uitvoeren van dit soort testen (in opdracht van derden) en beschikt over gespecialiseerde kennis m.b.t. de gebruikte diermodellen en met de respiratoire infecties die in deze diermodellen kunnen optreden. De ontwikkeling en het gebruik van een model voor immuun-gecompromiteerd konijn voor klinische uitkomsten voor MERS-CoV profylaxe en therapie wordt gezien als een extra subdoelstelling. Het belang daarvan is dat dit een model zou kunnen zijn voor de mensen die het meeste risico lopen op MERS-CoV infectie (ouderen, diabeten en anderen met een zwakker immuunsysteem).

Er zijn geen veranderingen in de gekozen strategie en in de experimentele aanpak. Er worden in deze wijziging alleen meer dieren aangevraagd voor efficacy/challenge experimenten ten behoeve van het testen van door externe partijen aangeleverde vaccinkandidaten en andere antivirale middelen (appendix 6). Voor de ook noodzakelijke inleidende- en pilotexperimenten zijn er in de andere appendices voor de resterende looptijd van dit project nog voldoende dieren beschikbaar.

Er zijn geen veranderingen in de gekozen strategie en in de experimentele aanpak. In de oorspronkelijke (vergunde) aanvraag was rekening gehouden met het gebruik van 60 hamsters voor tijdsreeks experimenten. Tijdens het opzetten van het hamster model waarbij een dose-finding experiment gecombineerd is met een tijdsreeks experiment is binnen de tijdsreeks module (module 3 van de aanvraag (60 hamsters)) reeds een aantal hamsters gebruikt. Er zijn op dit moment niet meer de voor het in deze wijziging voorgestelde experimenten noodzakelijke 140 hamsters beschikbaar.

5. Er is in wettelijk opzicht geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuzes met betrekking tot deze zaken zijn voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Voor onderzoek aan (antivirale interventiestrategieën tegen) SARS en MERS coronavirus is een aantal diermodellen beschikbaar. Voor SARS betreft dit (transgene) muis, hamster, fret en kat en voor MERS betreft dit konijn en muis. Afhankelijk van de vooraf beschikbare informatie over het specifieke coronavirus en de uit te testen antivirale interventiestrategieën zal per geval (gebaseerd op een 'informed decision') een keuze voor het te gebruiken diermodel worden gemaakt. Omdat het niet mogelijk is nieuwe uitbraken te voorspellen zijn de in dit projectvoorstel beschreven dierproeven

mede gebaseerd op een scenario dat zich in de komende 5 jaar een uitbraak met een coronavirus voordoet, vergelijkbaar met de SARS uitbraak in 2003 en de MERS uitbraak in 2012. Dit kan dan gaan om nieuwe varianten van MERS en SARS, maar ook om een nieuwe coronavirusvariant. Verwacht wordt dat de op MERS gerichte diermodellen (muis en konijn) in dit project 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.

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Fretten en muizen kunnen door de infectie met bekende coronavirussen ademhalingsproblemen krijgen. In de overige diersoorten verloopt de infectie met bekende coronavirussen asymptomatisch. De dieren kunnen ongerief ondervinden als gevolg van de toedienings- en afnameprocedures. De meest ingrijpende handelingen zullen uitgevoerd worden onder verdoving. De klinische symptomen en het daaraan verbonden ongerief in het geval van een infectie met een nieuwe coronavirus is op voorhand nog niet precies in te schatten.

Er is nog geen model voor een 2019-nCoV infectie. De aanvrager gaat met betrekking tot de ongeriefinschattingen daarom uit van een "worst-case scenario". De aanvrager kiest ervoor, indien mocht blijken dat het ongerief lager uitvalt in het uiteindelijk gekozen diermodel, dit in de vorm van een melding kenbaar te maken. De commissie acht de kans reëel dat achteraf blijkt dat de ethische afweging over deze wijziging gebaseerd is op een te hoge inschatting van het ongerief. De commissie begrijpt echter de keuze die de aanvrager hierin maakt, mede vanwege de grote belangen die op het spel staan en de daarmee samenhangende wens om snel te kunnen inspelen op ontwikkelingen in dit onderzoeksveld. Dieren die het humane eindpunt bereiken worden zo spoedig mogelijk geëuthanaseerd.

De cumulatieve aantasting van het welzijn voor de verschillende diermodellen wordt als volgt ingeschat: voor 52% van de muizen als licht, 25% matig en 23% maximaal ernstig; voor 29% van de fretten als licht, 35% matig en 35% ernstig; voor 82% van de katten als licht en 18% matig; voor 82% van de hamsters als licht en 18% matig; voor 41% van de konijnen als licht en 54% matig en 5% ernstig. Kortdurend ernstig ongerief is niet geheel uit te sluiten in modellen met klinische symptomen, maar zal tot een minimum beperkt worden door een hoge observatiefrequentie wanneer dit noodzakelijk wordt geacht en het strikt toepassen van de humane eindpunten.

Het ongerief bij het immuun-gecompromitteerd konijn voor klinische uitkomsten voor MERS-CoV infectie zal matig zijn door de herhaalde toedieningen van prednisolon (per injectie vanwege de groepshuisvesting van de dieren) en de klinische verschijnselen na de challenge met MERS-CoV. Het ongerief wordt niet ernstig door de toepassing van humane eindpunten. Voor welk model uiteindelijk gekozen zal worden voor de vervollexperimenten (het niet- of het wel immuun-gecompromitteerde konijn) is afhankelijk de uitkomsten van de pilot. Dit betekent dat de aantallen dieren en de ongeriefconsequenties in het geval gekozen zou worden voor het immuun-gecompromitteerde konijn op dit moment nog niet te overzien zijn. (zie voorwaarde bij E).

Er zijn geen veranderingen in het ongerief te verwachten ten opzichte van de eerdere hamster experimenten (maximaal matig).

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. De te testen stoffen zijn eerst in laboratoriumproeven zonder gebruik van proefdieren op werkzaamheid getest, voordat ze in een relevant diermodel worden getest. De effectiviteit van de te testen middelen kan alleen worden getest in het intacte dier met een functionerend immuunsysteem.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager voert de studies als zgn. CRO uit voor derden. Aangezien het niet mogelijk is om uitbraken te voorspellen zijn de aantallen dieren mede gebaseerd op een scenario dat zich in de komende 5 jaar een uitbraak met een coronavirus voordoet, vergelijkbaar met de uitbraak voor SARS in 2003 en MERS in 2012.

Deze wijzigingsaanvraag voorziet in een aanzienlijke uitbreiding van het aantal dieren in bijlage 6: 14 extra muizen, 552 extra fretten en 420 extra konijnen. In bijlage 5 wordt het aantal dieren in lichte mate naar beneden bijgesteld, maar dit heeft geen relatie met de aanleiding voor de huidige wijziging (het betreft een rekenfout in de eerdere aanvraag). Aangezien de oorspronkelijke aanvraag al voorzag in de mogelijkheid dat er zich gedurende de looptijd van het project een uitbraak van een nieuw coronavirus zou voordoen en hiermee ook bij de gevraagde aantallen dieren al rekening was gehouden en gezien het feit dat de looptijd van de vergunning over ruim een jaar verstrijkt, heeft de commissie de aanvrager verzocht toe te lichten waarom het aantal experimenten, het aantal groepen dieren per experiment en het aantal dieren per groep nu zoveel hoger wordt ingeschat. De aanvrager heeft aangegeven contact te hebben met een groot aantal bedrijven en instellingen die op korte termijn vaccins en antivirale middelen willen laten testen. De instelling is een van weinige laboratoria die ingericht zijn op het uitvoeren van dit soort efficacy challenge experimenten. Gezien de korte duur van de experimenten wordt de uitvoering van dit aantal experimenten in deze tijdspanne ook realistisch geacht. De huidige situatie is daarnaast ook uitzonderlijk, omdat het nieuwe coronavirus zich veel sneller verspreidt dan SARS en MERS. Ook is het met de huidige technieken mogelijk om veel sneller en eenvoudiger dan in 2016 grote hoeveelheden verschillende vaccinkandidaten en andere antivirale preparaten te ontwikkelen. Er zal naar verwachting in de relatief korte periode tot het einde van de looptijd van de vergunning een grote vraag naar de testen van de aanvrager zijn. De aanvrager heeft dat ook aannemelijk gemaakt. Het grotere aantal groepen per experiment is vooral terug te voeren op de wens om met name in voorbereidende muizenstudies, dus voordat er studies in andere diersoorten worden gedaan, in één experiment meerdere variabelen (meerdere formuleringen, verschillende doseringen) direct tegelijk te kunnen testen. Het aantal dieren per groep is voor de muizenstudies gelijk getrokken met de aantallen in bijlage 5 en de ervaringen in de afgelopen periode. Verder is van belang dat in de muizenstudies het aantal uitleesmomenten relatief klein is en

er daarom vaak meer dieren per groep nodig zijn voor significante resultaten. Naar het oordeel van de DEC heeft de aanvrager de aanzienlijke toename van het aantal dieren zorgvuldig onderbouwd.

Het aantal van 140 dieren is voldoende onderbouwd mede op basis van eerdere vergelijkbare experimenten met dit model.

9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op basis van de overwegingen onder bovenstaand punt C (1 t/m 9) komt de commissie tot de volgende ethische afweging.

Uitbraken van de zgn. SARS en MERS coronavirussen betekenen door de ernstige ziekteverschijnselen en de hoge mortaliteit een serieuze bedreiging voor de volksgezondheid en leveren bovendien aanzienlijke economische schade op, tot nu toe met name in de Aziatische landen. Op dit moment is de SARS-uitbraak onder controle, maar voor de MERS-epidemie is dit nog niet het geval. Bovendien is het reëel te verwachten dat zich binnen de komende 5 jaar een nieuwe uitbraak zal voordoen van een variant van het SARS of MERS virus dan wel van een nieuw coronavirus. Op dit moment zijn er nog geen specifieke antivirale interventiemiddelen tegen SARS of MERS geregistreerd voor gebruik. Er is derhalve grote behoefte aan vaccins en antilichaampreparaten of antivirale middelen die, al dan niet gecombineerd, voor preventie en behandeling kunnen worden ingezet. Wereldwijd wordt er naar gestreefd toekomstige vergelijkbare coronavirusuitbraken in een vroeg stadium te detecteren zodat de ontwikkeling van bestrijdingsmethoden zo snel mogelijk kan worden opgestart. Het is in dat kader van belang om snel over een diermodel te kunnen beschikken dat ingezet kan worden om de ontwikkeling van antivirale interventiestrategieën te ondersteunen. De wijzigingsaanvraag(3) past geheel binnen de hoofddoelstelling van het project. **De wijzigingsaanvraag(4) past geheel binnen de hoofddoelstelling van het project.**

De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling. Naar het oordeel van de DEC dient dit project een substantieel belang. **De omstandigheden die aanleiding geven tot deze wijziging onderstrepen dit belang nog eens.**

Tegenover dit belang staat het feit dat alle dieren in de experimenten een zekere mate van welzijnsaantasting zullen ondervinden. De mate hiervan is afhankelijk van het te kiezen diermodel en het desbetreffende coronavirus. Voor **ongeveer de helft** van de dieren is een geringe aantasting van het welzijn te verwachten, **terwijl voor de overige dieren rekening gehouden wordt met** een matige dan wel ernstige aantasting van het welzijn. **Het ongerief van de hamsters in de voorgestelde wijziging zal maximaal matig zijn.**

De commissie is ervan overtuigd dat bij de dierproeven adequaat invulling is gegeven aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en/of verfijning van dierproeven. Het gebruik van de dieren en het daarbij optredende ongerief is naar het oordeel van de commissie onvermijdelijk, wil men de doelstellingen realiseren.

De DEC is van oordeel dat het hierboven geschetste substantiële belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan. De gevraagde wijziging(3) verandert de uitkomst van de oorspronkelijke afweging niet.

De gevraagde wijziging(4) verandert de uitkomst van de oorspronkelijke afweging niet.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen

De DEC adviseert de vergunning aan te passen overeenkomstig de voorgestelde wijziging(3).

De DEC adviseert de vergunning aan te passen overeenkomstig de voorgestelde wijziging(4).

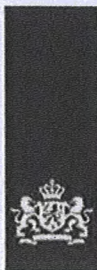
X De DEC adviseert om in de gewijzigde vergunning de volgende voorwaarde op te nemen:

Vanwege de onzekerheid rond de uitkomst van de pilot experimenten en de keuze voor het model voor de vervolgexperimenten is de commissie tot de conclusie gekomen dat zij op dit moment geen verantwoorde afweging kan maken over de vervolgexperimenten. Deze onzekerheid heeft zowel betrekking op de aantallen dieren als op het te verwachten ongerief. De vergunninghouder dient na evaluatie van de pilot kenbaar te maken van welk konijnenmodel in het project verder gebruik zal worden gemaakt en op welke overwegingen deze keuze is gebaseerd. In het geval gekozen wordt voor het immuun gecompromitteerde model dienen op basis van de resultaten van de pilot de consequenties in termen van aantallen dieren en aantasting van welzijn helder te worden gemaakt. Voordat hierover aanvullend door de DEC aan de CCD is geadviseerd kunnen de vervolgexperimenten niet worden gestart.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Het uitgebrachte advies voor wijziging(3) is gebaseerd op consensus.

Het uitgebrachte advies voor wijziging(4) is gebaseerd op consensus.



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Viroclinics Biosciences B.V.

10.2.e. en g

Marconistraat 16 (Rotterdam Science Tower)
3029 AK ROTTERDAM

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
AVD277002015283-4

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 19 november 2020

Betreft Beslissing Aanvraag wijziging projectvergunning dierproeven

Geachte 10.2.e. en g

Op 6 november 2020 hebben wij uw aanvraag voor een wijziging op een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Antivirale interventiestrategieën tegen coronavirussen" met aanvraagnummer AVD277002015283-4. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw wijzigingsaanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het vanaf de datum van deze brief is toegestaan om de aangevraagde projectwijziging uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning is afgegeven voor de periode van 21 maart 2016 tot en met 14 maart 2021.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 16 november 2020. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Overwegingen

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, 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.

Vergunning

Uw vergunning wijzigt als volgt (wijzigingen cursief gedrukt):

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.3 Module 3: Time-course coronavirusinfecties	hamsters	60 200	50% matig, 50% licht

Voor het overige blijft de vergunning ongewijzigd.

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

Datum

19 november 2020

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD277002015283-4

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:

Drs. F. Braunstahl

10.2 .e. en g

Bijlagen

- DEC-advies



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 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen		10300
1.2	Heeft u al een AVD nummer?	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw AVD nummer in <input type="checkbox"/> Nee		1030020173444
1.3	Wat voor aanvraag doet u?	<input type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag <input checked="" type="checkbox"/> Wijziging of melding	Komt de aanvraag in aanmerking voor de vereenvoudigde procedure? > Ga verder met vraag 2.1	<input type="checkbox"/> Ja > Ga verder met vraag 1.4 <input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 1.4
1.4	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie Titel, voorletters en achternaam van de portefeuillehouder E-mailadres contactpersoon	Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen Titel Prof. dr. Voorletters H. Achternaam Van Krieken <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw	
		Titel, voorletters en achternaam van de diens gemachtigde (indien van toepassing) E-mailadres gemachtigde	Titel Voorletters Achternaam <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw 10.2 .e. en g instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl	
	Vul de gegevens van het postadres in.	Straat en huisnummer Postcode en plaats Postbus, postcode en plaats	Geert Groteplein 6525 EZ Nijmegen 9101 6500 HB Nijmegen	29 / HP 231
1.5	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer	10.2 .e. en g PhD candidate 10.2 .e. en g	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.

1.6	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	E-mailadres	10.2.e.eng@radboudumc.nl	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		(Titel) Naam en voorletters		
		Functie		
		Afdeling		
1.7	<i>(Optioneel)</i> 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.	E-mailadres		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		(Titel) Naam en voorletters		
		Functie		
		Afdeling		
1.8	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de Instantie voor Dierenwelzijn	Telefoonnummer	0243619075	
		E-mailadres	instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl	
1.9	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > <i>Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag</i> <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>Veranderingen hebben betrekking op DAP3; experimenten waarbij gebruik wordt gemaakt van een ischemie reperfusie myocardinfarct model. In de bestaande situatie werd alleen verlies van dieren ten gevolge van het bereiken van het humane eindpunt ingecalculeerd. In de nieuwe situatie is ook verlies van dieren door (1) falen van de myocardinfarct chirurgie en (2) overleiden van de dieren ten tijde van de ingreep ingecalculeerd. Dit heeft als resultaat een toename van het maximum aantal dieren voor het myocard infarct model van 342 naar 402.</p> <p>Bij het oorspronkelijke schrijven van DAP3 werd uitgegaan van een te verwachte verlies van dieren op basis van literatuur (10%). Tijdens het afgeronde pilot-experiment is gebleken dat het verlies van dieren groter is dan te verwachten was vanuit de literatuur (30%). In de trainingsfase, waarin de biotechnicus het model door een wereldwijd leidende groep geleerd heeft, zijn er diverse verbeteringen in het protocol aangebracht met als resultaat een vermindering van het verlies van dieren. Al deze veranderingen zijn doorgevoerd na uitgebreid overleg met de lokale dierenarts. Zodoende hebben wij het verlies van dieren geminimaliseerd. Daarnaast zijn wij van mening dat de resultaten uit de literatuur niet reproduceerbaar zijn omdat deze publicaties rapporteren over hun meest succesvolle serie (publicatie bias) en door onderzoeksgroepen met zeer veel ervaring.</p> <p>Verlies van dieren treedt op ten gevolge van (1) peri-operatieve complicaties, zoals maligne hartritme stoornissen, bloedingen en longschade; (2) complicaties in het herstel na anesthesie zoals ademdepressie, (3) niet-succesvolle ingreep waarbij er geen adequaat ischemisch gebied ontstaat, door onjuist identificeren van het te ligeren vat. De nieuwe hoeveelheid dieren voor het myocardinfarct model is nodig voor een adequate statistische power van de beschreven experimenten.</p>
2.2	Gaat uw aanvraag over een <i>melding</i> op een vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input checked="" type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
		<input type="checkbox"/> 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	01 - 12 - 2017
		Einddatum (t/m)	30 - 11 - 2022
3.2	Wat is de titel van het project?	Multimodal nanoparticle imaging platform for cardiovascular inflammation	
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Kunnen nanodeeltjes bijdragen aan een betere diagnose voor hart- en vaatziekten	
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	dierexperimentencommissie@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: 20147-0039

5 Checklist bijlagen

5.1	Welke bijlagen stuurt u mee?	Verplicht	
		<input type="checkbox"/> Projectvoorstel	Aantal bijlage(n) dierproeven 1
		<input checked="" type="checkbox"/> Niet-technische samenvatting	
		Overige bijlagen, indien van toepassing	
		<input type="checkbox"/> Melding Machtiging	
		<input type="checkbox"/>	

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	11 - 03 - 2019
Handtekening	

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD1030020173444-5 / 2017-0039
2. Titel van het project: Multimodal nanoparticle imaging platform for cardiovascular inflammation
3. Titel van de NTS: Kunnen nanodeeltjes bijdragen aan een betere diagnose voor hart- en vaatziekten?
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer AVD1030020173444
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: 11-03-2019
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: 12-03-2019
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van 18-03-2019 tot 26-03-2019
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: 26-03-2019
 - advies aan CCD: 04-04-2019
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:
 - Datum vragen: 18-03-2019
 - Datum antwoorden: 26-03-2019
 - Gestelde vragen en antwoorden:

Description of Animal Procedures:

DAP3

-Klopt de opgegeven incidentie van humane eindpunten nog (deze is ongewijzigd)? Uit de informatie over de wijziging blijkt dat de incidentie van humane eindpunten is toegenomen door complicaties in het herstel na anesthesie (bv. ademdepressie). En wat gebeurt er met de dieren die een niet-succesvolle ingreep hebben ondergaan? Indien deze worden gedood omdat ze voor het experiment niet meer bruikbaar zijn, dan tellen deze ook voor de incidentie van humane eindpunten.

Antwoord: De opgegeven incidentie van humane eindpunten klopt inderdaad niet meer. Het verlies van dieren door de toegelichte oorzaken is nu ook verwerkt in de definitie van humane eindpunten. Bijpassend is het percentage dieren waarbij dit verwacht wordt aangepast.

Expliciet wordt benoemd wat er gebeurt met de dieren met een niet-succesvolle ingreep; waar mogelijk zullen deze dieren gaan vallen in de 'sham' operatie groep.

-Zijn de percentages dieren (in te vullen bij K) die terminaal of matig ongerief hebben ongewijzigd?

Antwoord: De percentage terminaal en matig ongerief veranderen slechts achter de komma, te weten van 31,5% naar 31,8%. Afgerond naar de hele percentages is er dus geen verandering in de ratio terminaal/matig ongerief.

Niet-technische samenvatting:

- De percentages dieren die terminaal of matig ongerief hebben lijken niet aangepast.

Antwoord: De percentages dieren met terminaal of matig ongerief in de oude NTS kloppen inderdaad niet meer. Deze percentages zijn aangepast van 18% naar 20% terminaal, kloppend met de nieuwe aantallen dieren.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

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 van vergunning met nummer AVD1030020173444. 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 4b uit de handreiking 'Wat is een project'. De verschillende subdoelen zijn noodzakelijk om de doelstelling te behalen. 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 voort te zetten. 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 wijziging heeft hierop geen invloed.*
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 de optimalisatie en de toepassing van nanodeeltjes voor het imageren van cardiovasculaire ontstekingen in een diermodel. Het uiteindelijke doel is de ontwikkeling van een methode waarmee ontstekingen die optreden bij bepaalde cardiovasculaire ziekten, zoals hartinfarct, endocarditis en atherosclerose, in beeld gebracht kunnen worden om een betere diagnose te kunnen stellen en het effect van een therapie te kunnen volgen. De onderzoekers zullen de biodistributie van de nanodeeltjes bepalen en uitgebreid onderzoek doen met drie ziektemodellen, waaruit zal blijken of de nanodeeltjes geschikt zijn voor het kwantificeren van ontstekingshaarden. Er is daarom binnen deze aanvraag een directe relatie tussen het doel van deze projectaanvraag en het uiteindelijke doel. De aanvrager heeft duidelijk gemaakt dat de kennis van het in vivo gedrag van deze nanodeeltjes nog zeer beperkt is, dat deze kennis nodig is voor de ontwikkeling van nieuwe diagnostiek voor cardiovasculaire ziektebeelden waarbij ontsteking een rol speelt, en dat er behoefte is aan dergelijke nieuwe diagnostiek. 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 op de lange termijn van belang, omdat het kan leiden tot de ontwikkeling van betere diagnostiek op geleide waarvan de behandeling van cardiovasculaire ziekten waarbij ontsteking een rol speelt beter afgestemd kan worden op de specifieke situatie van de patiënt. Gerichte behandeling op basis van betere diagnostiek kan leiden tot betere behandelingsresultaten en 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 diagnostiek en behandeling voor ernstige ziekten, zoals hartinfarct, atherosclerose en myocarditis, is van groot belang voor de samenleving. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*

6. De aanvrager maakt geen melding van onbedoelde nadelige effecten op het milieu. Er is geen aanleiding voor de DEC om te verwachten dat die er zullen zijn. *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. De aanvrager beschikt 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 geen 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 voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.

10. In de aanvraag wordt, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen afgeweken van de eisen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU betreffende de huisvesting en verzorging van de dieren. De aanvrager geeft daarvoor de volgende reden(en): "A small portion of the animals will be housed individually (max 4 days), in order to assess excretion of the nanoparticles." De DEC is van mening dat de gegeven redenen voldoende onderbouwing hiervoor zijn. *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 veroorzaakt door het herhaaldelijk bijkomen uit anesthesie (noodzakelijk voor het imagen), en het induceren van myocardinfarcten (chirurgisch) en myocarditis die tot matig ongerief voor 82% van de dieren leiden. De overige dieren zijn donordieren die onder terminale anesthesie worden verbloed (ongerief 'terminaal'). *Het percentage dieren dat matig ongerief zal hebben wijzigt naar 80%.*

12. De integriteit van dieren wordt aangetast door het instrumentele gebruik van de dieren dat inherent is aan het doen van dierproeven, en door het induceren van een hartinfarct of myocarditis bij een deel van de dieren. Het dier wordt hierdoor gehinderd in zijn normale gedrag en de zelfredzaamheid neemt af. *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 de benodigde handelingen en het inspuiten van de nanodeeltjes ingeschat. De commissie is het eens met deze inschatting en de gehanteerde humane eindpunten. *De incidentie van humane eindpunten blijkt in de praktijk wat hoger te liggen dan oorspronkelijk ingeschat. Sommige dieren bereiken een humaan eindpunt tijdens de chirurgie.*

Indien mogelijk worden de dieren waarbij de chirurgische ingreep niet heeft geleid tot ischemie toegevoegd aan een controlegroep. Overige dieren bereiken een humaan eindpunt omdat zij niet langer kunnen bijdragen aan het doel van de studie.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. De biodistributie van ingespoten nanodeeltjes kan alleen in levende organismen onderzocht worden. Meerdere organen, weefsels en cellen zijn hierbij betrokken. Proefdiervrije alternatieven kunnen dit niet goed nabootsen. 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 wordt onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. De onderzoekers streven naar het gebruik van imaging technieken, waardoor er op meerdere tijdstippen data kunnen worden verzameld zonder het dier te hoeven doden. *De onderzoekers willen middels dit wijzigingsverzoek 60 dieren extra aanvragen omdat de uitval van dieren groter blijkt dan verwacht op basis van gegevens uit de literatuur (30% in plaats van 10%). De myocardinfarct chirurgie is technisch niet altijd succesvol, en soms overlijden dieren tijdens deze ingreep. Om wetenschappelijk betrouwbare uitspraken te kunnen doen zijn daarom meer dieren nodig dan vergund. De commissie is van mening dat de eerder opgegeven uitval voor de myocardinfarct chirurgie inderdaad vrij laag is ingeschat. Een totale uitval van 30% door een aantal verschillende oorzaken is gebruikelijk voor deze operaties en de commissie vindt dat acceptabel. Het uitvallen van de dieren leidt namelijk in vrijwel alle gevallen niet tot extra ongerief (technische uitval, waarbij dieren uit de proef worden gehaald omdat ze niet kunnen bijdragen aan de resultaten of tijdens de ingreep onder anesthesie overlijden).*
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven. Het gebruik van imaging technieken is op zich een verfijning van de onderzoeksopzet. De anesthesie die nodig is voor het imagen wordt zo kort mogelijk en zo ondiep mogelijk gegeven. 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 hele project alleen gebruik maken van vrouwelijke dieren. De aanvrager geeft hiervoor de volgende onderbouwing: "We choose to use only female mice as; (1) strong sex differences in immune reactions are known to occur, (2) the kinetics of cell influx after MI differ between male and female mice and (3) female mice have a lower chance of deadly ventricular rupture, compared to males, decreasing, unwanted loss of animals." De DEC is van mening dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen

met zo min mogelijk dieren en met zo min mogelijk ongerief voor die dieren te bereiken, noodzakelijk is om de proeven met alleen vrouwelijke dieren uit te voeren. *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? *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
2. Er vindt een matige aantasting van welzijn en integriteit voor het merendeel van de proefdieren plaats. De donordieren worden verbloed onder terminale anesthesie (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 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. Ontsteking speelt een belangrijke rol bij meerdere hart- en vaatziekten. Het in beeld brengen van die ontsteking met behulp van nanodeeltjes kan helpen om een betere diagnose of prognose te stellen, waardoor patiënten optimaal behandeld kunnen worden. De resultaten van deze experimenten bij muizen kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van betere beeldvorming van ontstekingen die optreden bij hart- en vaatziekten. De commissie acht meer kennis over het gebruik van nanodeeltjes voor verschillende imagingtechnieken van substantieel belang, alvorens deze uitgetest kunnen worden in de kliniek. *De voorgestelde wijziging heeft hierop geen invloed.*
3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen: de optimalisatie en de toepassing van nanodeeltjes voor het imageren van cardiovasculaire ontstekingen in een diemodel. Het uiteindelijke doel is de ontwikkeling van een methode waarmee ontstekingen die optreden bij bepaalde cardiovasculaire ziekten, zoals hartinfarct, endocarditis en atherosclerose, in beeld gebracht kunnen worden om een betere diagnose te kunnen stellen en het effect van een therapie te kunnen volgen. 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. *Doordat de uitval van dieren in de praktijk groter blijkt dan verwacht op basis van literatuurgegevens, zijn er meer dieren nodig om te komen tot wetenschappelijk betrouwbare uitspraken. Het zou ethisch niet verantwoord zijn om minder dieren te gebruiken, waardoor immers de gevonden resultaten op toeval zouden kunnen berusten. Het ongerief voor de 60 extra dieren is niet anders dan het ongerief voor de reeds vergunde dieren, en het belang van het onderzoek is niet gewijzigd. Per saldo is de commissie daarom nog steeds van oordeel dat het belang van dit onderzoek opweegt tegen de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren.*

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 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
Dhr. 10.2.e.eng HP231
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
AVD1030020173444-5

Datum 13 mei 2019
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen
2

Geachte heer 10.2.e.eng

Op 11 maart 2019 hebben wij uw aanvraag voor wijziging van een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Multimodal nanoparticle imaging platform for cardiovascular inflammation" met aanvraagnummer AVD1030020173444, waarvoor op 18 oktober 2017 een vergunning is afgegeven. Uw wijzigingsaanvraag is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD1030020173444-5. Met de aangevraagde wijziging van de eerder verleende vergunning beoogt u dieren toe te voegen aan de vergunning. 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 "Multimodal nanoparticle imaging platform for cardiovascular inflammation" uit te voeren. Hierna kunt u lezen op grond van welke overwegingen wij tot deze beslissing zijn gekomen.

Procedure

Wij hebben advies gevraagd bij de Dierexperimentencommissie RUDEC (hierna: de DEC). Dit advies is opgesteld op 4 april 2019. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

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.

Overwegingen

Op grond van de bovenstaande stukken zijn wij van mening dat de toevoegen dieren een toelaatbare wijziging betreft van het project, waarvoor op 18 oktober 2017 een vergunning is verleend.

Vergunning

Uw vergunning wijzigt als volgt (wijzigingen cursief gedrukt):

Datum

13 mei 2019

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD1030020173444-5

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.3 In vivo imaging and quantification of inflammatory response to myocardial infarction for early assessment of the risk of impaired cardiac function			
	Muizen	342 402	32,0% Terminaal 68,0% Matig

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).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

10.2 .e. en g

Bijlagen

- DEC-advies



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. 1030020173905
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen
- 1.3 Provide the title of the project. Maintenance of human head and neck squamous cell carcinoma lines

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

Door de afdeling radiotherapie worden sinds ruim 20 jaar humane xenograft modellen in naakte muizen in stand gehouden en gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek.

Dit onderzoek richt zich op het tegengaan van resistentiemechanismen die de basis vinden in het micromilieu van tumoren en derhalve niet in vitro kunnen plaatsvinden. Onderzoek in humane tumormodellen geven een onmisbare verband tussen fundamenteel en klinisch onderzoek. De xenograftlijnen worden gebruikt bij experimenten in langlopende studies, bijvoorbeeld 2016-0053: PET en SPECT imaging van radioresistentie biomarkers in hoofd-hals tumoren. Zodra deze stoppen zal instandhouding gestaakt worden. Vooralsnog niet, zie hiervoor visiedocument en meerjarenbeleidsplan van afdeling. Voorwaarden voor het instandhouden zijn: nodig voor lopend onderzoek en het ontbreken van een bruikbaar equivalent. Met de erkende invriesmethode, dit is langzaam invriezen en traag ondoeien, lukt het niet deze modellen weer te laten groeien. Er zijn modellen door anderen welke als celsuspensie in vitro gekweekt kunnen worden, echter deze modellen missen de heterogeniteit die in patiënten gevonden wordt en zijn derhalve voor ons onderzoek veelal niet bruikbaar. Het onderzoek in ons laboratorium richt zich op het tegengaan van stralingsresistentie die verklaarbaar is vanuit het micromilieu van tumoren in de breedste zin. We onderzoeken hoe dit kan worden tegengegaan en hoe middels imaging te vervolgen is tijdens de behandeling. Het gaat om modificatie van hypoxie, proliferatie en intrinsieke stralingsresistentie. Omdat spreiding in karakteristieken en micromilieu in de xenografts sterke overeenkomsten vertoont met de primaire tumoren vormt dit een onmisbare schakel in het onderzoek van onze afdeling. Onze onderzoeksgroep heeft een databank met een divers aantal humane xenograft lijnen afkomstig van patiëntbiopten met hoofd-hals tumoren genaamd SCCNij (squamous cell carcinoma Nijmegen). Het gaat hier om plaveiselcelcarcinomen afkomstig van de larynx / oropharynx / hypopharynx. Binnen deze tumorcategorie is er een verscheidenheid aan variaties in het micromilieu. In eerdere studies konden we aantonen dat hieruit was af te leiden welke tumoren zich hadden aangepast om onder hypoxische condities te overleven. Deze tumoren waren resistent tegen radiotherapie juist vanwege die hypoxie. Ook op ander gebieden zoals proliferatie en expressie van groeifactoren verschillen deze tumoren. Het onderzoek naar behandeling van radiotherapie gecombineerd met modificaties gericht tegen resistentie van deze hypoxische tumorcellen is in volle gang. Er wordt vanuit verschillende invalshoeken gewerkt aan deze vormen van resistentie, zoals betere selectie door bijvoorbeeld imaging, specifiek targeten en respons monitoring met vroege interventie. Om ervoor te zorgen dat de databank een goede afspiegeling blijft van de fenotypische variaties die worden gevonden in de kliniek willen we aan de bestaande set van 6 lijnen vijf nieuwe hoofd Hals tumorlijnen toevoegen. Selectie van deze vijf lijnen (go no-go) vindt plaats op grond van in vitro groeipatronen. **In vitro groeien deze tumoren als sferoiden/organoiden (tumoroids). Daarin is een zeker patroon al herkenbaar. Als dit bij transplantatie in stand blijft kan nadien altijd vanuit een in vitro situatie worden gestart, zoals een eerste indicatie over stralengevoeligheid of gevoeligheid voor medicamenten, en zo mogelijk al een deel van het experiment in vitro worden verricht zodat het aantal dierexperimenten beperkt kan worden.**

De muizen krijgen subcutaan tumorfragmenten (SCCNij) geïmplantéerd op de flank, deze zullen in enkele weken uitgroeien tot een tumor van enkele millimeters, waarna de tumor geschikt is voor passage.

Wijffels KI, Kaanders JH, Marres HA, Bussink J, Peters HP, Rijken PF, van den Hoogen FJ, de Wilde PC, van der Kogel AJ. Patterns of proliferation related to vasculature in

human head-and-neck carcinomas before and after transplantation in nude mice. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Dec 1;51(5):1346-53 Ljungkvist AS, Bussink J, Rijken PF, Kaanders JH, van der Kogel AJ, Denekamp J. Vascular architecture, hypoxia, and proliferation in first- generation xenografts of human head-and-neck squamous cell carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Sep 1;54(1):215-28.

Stegeman H, Rademakers SE, Span PN, Takes RP, van der Kogel AJ, Kaanders JH, Bussink J. Hypoxia, metabolism, and growth factor signaling in head and neck squamous cell carcinoma: correlation between primary and xenograft tumors. Head&Neck 2014 Sep;36(9):1288-95 Hoeben BAW, Starmans MHW, Leijenaar RTH, Dubois LJ, van der Kogel AJ, Kaanders JHAM, Boutros PC, Lambin P and Bussink J. Systematic analysis of 18F-FDG PET and metabolism, proliferation and hypoxia markers for classification of head and neck tumors. BMC Cancer 2014;14:130

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD1030020173905-1 / 2017-0015
2. Titel van het project: Maintenance of human head and neck squamous cell carcinoma lines
3. Titel van de NTS: In stand houden van een uniek panel van humane tumoren
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer AVD1030020173905
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: 11-01-2019
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: 15-01-2019
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van 21-01-2019 tot 19-02-2019
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: 19-02-2019
 - advies aan CCD: 04-03-2019
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:
 - Datum vragen: 21-01-2019
 - Datum antwoorden: 19-02-2019
 - Gestelde vragen en antwoorden:
 - De commissie is van mening dat niet voldoende wordt uitgelegd waarom deze lijnen belangrijk zijn. Wat moeten zij toevoegen aan de 6 lijnen die al in stand worden gehouden?
Antwoord: De lijnen die momenteel in stand gehouden worden kunnen niet succesvol worden ingevroren en worden ontdooid. Dit geldt wel voor de nieuwe lijnen, alleen moeten we er zeker van zijn dat dit daadwerkelijk het geval is. Zodra de tumoren groeien en een aantal passages kunnen worden onderzocht weten we zowel of de lijnen succesvol in vitro en in vivo groeien en of de patronen van groei overeenkomen met de patronen zoals we die nu kennen. Die patronen hebben betrekking op hoe tumoren omgaan met een chaotisch vaatnetwerk, kunnen de tumorcellen zich aanpassen aan zuurstoftekort of juist niet? Dit is op microscopisch niveau goed te analyseren door te kijken naar; verdeling van hypoxische (zuurstofarme) gebieden, verdeling van celdeling (proliferatie) en necrose (optredend door het niet kunnen aanpassen aan zuurstoftekort). Bij een positief resultaat kan het aantal lijnen dat in stand wordt gehouden worden teruggebracht.

- Wat gebeurt er met de lijnen die het relevante groeipatroon vertonen? Worden deze vervolgens aangehouden *in vivo* en worden daar dan opnieuw extra dieren voor aangevraagd?

Antwoord: Als er een relevant groeipatroon is, dan kan de lijn worden gestopt en dan kan ook één van de bestaande lijnen worden gestopt. Zodra een experiment met een dergelijke lijn wordt gepland kan deze vanuit de diepvries worden opgestart.

- De selectie van tumoren vindt plaats op grond van *in vitro* groeipatronen. Wat zijn die selectiecriteria?

Antwoord: In vitro groeien deze tumoren als sferoiden/organoiden (tumoroids). Daarin is een zeker patroon al herkenbaar, als dit bij transplantatie in stand blijft kan nadien altijd vanuit een in vitro situatie worden gestart, zoals een eerste indicatie over stralengevoeligheid of gevoeligheid voor medicamenten, en zo mogelijk al een deel van het experiment in vitro worden verricht zodat het aantal dierexperimenten beperkt kan worden.

- Formulering van NTS onderdeel 3.3: Hier hoeft alleen het totaal aantal dieren in de nieuwe situatie (dus na de wijziging) beschreven te worden.

Antwoord: In de nieuwe situatie (na wijziging) gebruiken we 1040 muizen.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van het wijzigingsverzoek.

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 richt zich op de instandhouding van een unieke panel van humane tumoren als xenografts in naakte muizen. Er is internationaal veel belangstelling voor deze xenograftlijnen uit patiënten, welke belangrijk zijn voor onderzoek naar het micromilieu van tumoren. De commissie constateert op grond daarvan dat deze aanvraag een concrete, goed afgebakende doelstelling heeft en getypeerd kan worden als een project. 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 wijziging heeft betrekking op het karakteriseren van 5 hoofd Hals tumorlijnen die mogelijk enkele tumorlijnen van het bestaande panel van humane tumoren kunnen vervangen. Deze 5 tumorlijnen kunnen, in tegenstelling tot de hierboven beschreven lijnen, succesvol worden ingevroren en worden ontdooid. Als blijkt dat de in vitro groeipatronen overeenkomen met de in vivo groeipatronen van deze lijnen, dan is in vivo passage in naakte muizen en het in vivo