

Inventaris Wob-verzoek W23-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS 20172464-10	openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	Begeleidende brief aan CCD verzoek om aanpassing			x	x		x		x	
2	Aanvraag projectvergunning, betreft wijziging projectvergunning d.d. 31-05-2022				x					
3	Bijlage dierproeven			x						
4	NTS bij aanvraag			x						
5	DEC-advies, d.d. 12-07-2022				x		x			
6	AdviesNotaCCD, d.d.13-7-2022 met opmerkingen				x		x			x
7	AdviesNotaCCD, d.d. 13-7-2022				x		x			x
8	AdviesnotaCCD, d.d. 15-07-2022				x		x			x
9	AdviesNotaCCD, d.d. 26-7-2022				x		x			x
10	NTS bij aanvraag			x						
11	Beschikking Concept, d.d. 26-07-2022				x		x			
12	Beschikking Definitief, d.d. 26-07-2022				x		x			
13	E-mail CCD aan DEC over projectvergunning, d.d. 28-07-2022				x		x			

Beste CCD,

Wij willen u middels deze brief toestemming vragen om een aanpassing door te voeren in vergunning AVD3010020172464 te weten, bijlage 3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue.

Het doel van deze appendix is om nieuwe kankermodellen in muizen te karakteriseren.

Wij dienen dit verzoek in ter ophoging met 4000 muizen. Het totaal aantal muizen in deze appendix neemt daarbij toe van 28.000 naar 32.000 muizen. Er is gebleken dat er de afgelopen jaren meer onderzoek heeft plaats gevonden onder deze bijlage.

Ten eerste is er een nieuwe onderzoeksgroep aangesteld bij het NKI. Deze groep heeft na het verlopen van hun eigen CCD-vergunning in 2021, hun dierexperimenteel onderzoek voornamelijk gedaan onder appendix 1. Daarnaast is er een grote Grant toegewezen aan het NKI, waardoor er meer humaan tumor materiaal binnen gekomen is, wat onder deze appendix gevalideerd is.

De vraagstelling en doel van deze appendix blijft gelijk. Ook blijft het ongerief gelijk.

Wij hopen dat jullie kunnen instemmen met de hierboven voorgestelde aanpassingen.

Met vriendelijke groeten,

namens de Instantie voor Dierenwelzijn NKI



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 30100															
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td colspan="2">Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td colspan="2">Prof. Dr. R. Medema</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>40530817</td><td></td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	Prof. Dr. R. Medema		KvK-nummer	40530817							
Naam instelling of organisatie	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	Prof. Dr. R. Medema																
KvK-nummer	40530817																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Plesmanlaan</td><td>121</td></tr><tr><td>Postbus</td><td colspan="2">90203</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>1066 CX</td><td>Amsterdam</td></tr><tr><td>IBAN</td><td colspan="2">61 8020</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td colspan="2">Stichting Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis - Het Nederlands Kanker Instituut - Bedr. onderdeel NKI</td></tr></table>	Straat en huisnummer	Plesmanlaan	121	Postbus	90203		Postcode en plaats	1066 CX	Amsterdam	IBAN	61 8020		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Stichting Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis - Het Nederlands Kanker Instituut - Bedr. onderdeel NKI	
Straat en huisnummer	Plesmanlaan	121															
Postbus	90203																
Postcode en plaats	1066 CX	Amsterdam															
IBAN	61 8020																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Stichting Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis - Het Nederlands Kanker Instituut - Bedr. onderdeel NKI																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>61 8020</td><td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>61 8020</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>61 8020</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>61 8020</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>61 8020</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	61 8020	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie	61 8020		Afdeling	61 8020		Telefoonnummer	61 8020		E-mailadres	61 8020	
(Titel) Naam en voorletters	61 8020	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie	61 8020																
Afdeling	61 8020																
Telefoonnummer	61 8020																
E-mailadres	61 8020																
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td></td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td></td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres		
(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie																	
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
E-mailadres																	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.

(Titel) Naam en voorletters	S. J. M. D. G.	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
Functie	Instantie voor Dierenwelzijn	
Afdeling	Proefdieren	
Telefoonnummer	S. J. M. D. G.	
E-mailadres	lvd@nki.nl	

- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag

Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 | AVD3010020172464

Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3 |

- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?

Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier

Nee > Ga verder met vraag 3

- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?

Nee > Ga verder met vraag 3

Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

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

Startdatum | 1 - 8 - 2017

Einddatum | 1 - 8 - 2023

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Development and characterization of new mouse models of cancer

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

Het ontwikkelen en karakteriseren van muismodellen voor kanker

- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?

Naam DEC | NKI

Postadres | S. J. M. D. G. ; Postbus 90203; 1006 BE Amsterdam

E-mailadres | DEC@nki.nl

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € Lege
 Wijziging € 933,- Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
 Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
 Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). 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	5.1 lid2e
Functie	Instantie voor Dierenwelzijn
Plaats	Amsterdam
Datum	31 - 5 - 2022
Handtekening	5.1 lid2e



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, 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'. 30100
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. Stichting Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
01	Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Tumor induction

Immune-compromised or syngeneic mice will receive grafts of human or murine tumor material in the form of tumor pieces or (briefly) cultured tumor cells, either as organoids or cell lines. Not only tumor-derived material, also non-transformed cells (*e.g.*, bone marrow cells or organoids) can be transplanted to test whether specific genetic modifications confer a proliferative advantage under competitive or non-competitive conditions. Grafts can be genetically modified prior to implantation to study genetic events that impact tumor development and behavior. These genetic modifications may involve cDNA expression (*e.g.*, of putative oncogenes) or targeted gene inactivation by CRISPR/Cas9 technology or RNA interference (*e.g.*, to inactivate tumor suppressor genes). Also libraries of cDNAs, shRNAs or sgRNAs can be introduced into grafts *ex vivo* and upon implantation be screened *in vivo* for events that promote, inhibit or otherwise influence tumor development.

Grafting can follow different routes:

Surgical implantation – Fresh or cultured tumor material is implanted orthotopically, *i.e.*, at a site corresponding to the original site of tumor development in order to create a microenvironment optimal for tumor growth and maintenance of original tumor characteristics. Also implantation under the kidney capsule may be applied.

Not always, *e.g.*, in case of the gastrointestinal tract, incision is required. The stomach can be reached orally using a gavage tube through which a low-dose electric pulse can be delivered to superficially injure the gastric mucosa making it receptive to a subsequently inserted implant.

Injection – Tumor-derived cells, either from fresh tumors or shed by tumors into body fluids, or from tumor (adenoma or carcinoma) organoids or cultured tumor cell lines are implanted orthotopically or non-orthotopically by *e.g.* subcutaneous, intraperitoneal, intravenous, intrathoracic, intratracheal, or intracranial injection or injection in specific organs.

Conditioning/refinement

Besides the development of transplantation models *per se*, in this protocol we will also study conditions that impact tumor growth and behavior with the aim to *refine* tumor models.

We distinguish *genetic* and *environmental* conditions, the latter including carcinogenic or anti-carcinogenic compounds or conditions. However, experiments aimed at testing the efficacy of therapeutic prevention and intervention regimens (*e.g.*, drugs or antibodies) are part of the CCD application "*Pre-clinical intervention studies in mice for prevention and treatment of cancer*".

Genetic modifiers of tumor growth

Tumor cell intrinsic genetic conditions include genes and pathways that are critical for tumor cell survival and proliferation, and may provide candidate drug targets for prevention or intervention.

Tumor extrinsic genetic factors impacting tumorigenesis include components of the host's immune system, metabolic pathways and hormone/cytokine production.

Testing of tumor cell intrinsic modulators of tumor formation requires (additional) genetic modification. In certain PDX/MDA models it is possible to induce genetic alterations by for instance CRISPR/Cas9 technology, RNA interference or cDNA expression. Thus, in this case, additional modifications are introduced *ex vivo*, followed by transplantation of genetically modified cells *in vivo* to study the effect on tumor formation, which can be promoting or inhibiting.

Besides testing candidate factors, also unbiased approaches can be taken to identify novel factors. These include the *ex vivo* exposure to classical chemical, retroviral or retro-transposon-based mutagenesis schemes or the introduction of cDNA, CRISPR/Cas9 or shRNA libraries and subsequent *in vivo* screening for events that promote tumor development in collaboration with the existing genetic predisposition. The screen can be performed in a normal environment or under hostile conditions created by *e.g.* therapeutic intervention regimens. Also events counteracting tumor development can be identified in this way.

Genetic screens are not restricted to the tumor, but can also be performed in the tumor micro-environment. *E.g.*, a population of T-cells, derived from donor mice, can be mutagenized with a library or in a targeted fashion and subsequently be used for adoptive T-cell therapy to create a tumor hostile or friendly environment.

Host factors can be studied genetically, *e.g.*, by using genetically-modified recipients in transplantation models. Alternatively, antibodies can be used to ablate specific subpopulations of the hematopoietic system.

Environmental factors

Established and characterized transplantation models will be used to test whether tumor development and behavior can be modulated by exposure to environmental factors. *E.g.*, growth of a tumor graft may be susceptible to specific food components. The effect of diet may be studied in short-term or long-term experiments, the latter requiring long-lasting exposure to additives in drinking water or food. Also changing day/night rhythm and the microbiome may impact tumor growth and behavior.

Monitoring

Following implantation and conditioning, tumor lesions will form. Dependent on the location, these will be monitored by palpation or by some form of *imaging* to obtain data about growth speed. Also tumor

biopsies and blood samples can give information on the tumorigenic process. At the end of the experiment or at predetermined time points, animals will be sacrificed for necropsy to obtain macro- and microscopical data about tumor characteristics and metastatic capacity, and to collect material for cellular and molecular analyses.

A subset of animals will undergo any of the following procedures, dependent on tumor location and purpose of the experiment:

Palpation

Tumor growth at the surface of the animal's body can easily be followed by optical examination, palpation and caliper measurement of tumor dimensions.

Imaging of tumor growth in living animals

Magnetic Resonance Imaging (MRI) uses magnetic fields and radio waves to acquire *in vivo* images of anatomical structures or physiological processes. Computed Tomography (CT) uses X-rays taken in multiple directions to create a 3D tomographic image of the body based on the attenuation properties of the tissue. Positron emission tomography (PET) and single photon emission computer tomography (SPECT) are nuclear imaging techniques designed to detect the presence of injected radioactive tracers. PET and SPECT are combined with anatomical imaging such as CT and MRI to help provide precise localization of the radiotracer uptake. Ultrasound imaging is another method used for imaging tumors. Optical imaging (IVIS) is used to detect light emission via bioluminescence or fluorescence in the area of interest.

Intravital imaging

The migratory and metastatic behavior of fluorescently-labeled individual tumor cells (with or without prior photoconversion) can be followed by *intravital* multiphoton microscopy. This can be performed by surgical exposure of the imaging site under terminal anesthesia, repeated imaging by surgical exposure followed by closing the surgical site or by placement of an imaging window that allows repeated imaging sessions over periods of weeks.

Post mortem examination

Ultimately, all tumor-bearing animals will be euthanized and subjected to necropsy. Tissues will be prepared for histological examination or processed for flow cytometry/FACS analyses, DNA/RNA analysis, protein analysis, or other assays.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Surgical implantation – Recipient mice will be anesthetized and the tissue of implantation will be reached by surgical procedures. For invasive surgery, pain relief will be administered according to SOPs. After implantation, the site of incision will be closed. The procedure will generally take about 15-60 min according to SOPs.

Injection – Subcutaneous, intraperitoneal and intravenous injections will generally be performed without anesthesia and analgesia. Injections of tumor cells in other sites, and sometimes also i.v. injection, will be performed under light isoflurane anesthesia and the animal may be placed in a dedicated restrainer.

Administration of modifiers – Compounds, antibodies, cytotoxic T-cells, immune-modulating cytokines impacting tumor growth may be administered by subcutaneous, intraperitoneal or intravenous injections, oral gavage, or in food or drinking water. Occasionally, exogenous modification using X-rays will be applied. For this purpose we have two dedicated small-animal irradiators (whole body and image-guided precision). Usually animals are placed in a restrainer, but brief anesthesia during irradiation may be necessary to enable precise direction of the X-ray beam. Alteration of the microbiome may require antibiotic treatment.

Solitary housing - For certain experiments, *e.g.* diet studies, animals need to be housed solitary for a prolonged period to monitor and control individual food and/or water intake.

Palpation - For palpation and caliper measurement of tumor dimensions, animals will be fixed manually for a brief period (up to 1 min).

Imaging - *In vivo* imaging procedures usually take 10-60 min. Animals will undergo the following procedures:

1a. Anesthesia: During imaging, experimental animals will be anesthetized using isoflurane, and the isoflurane inhalation will be maintained throughout scanning. Vital signs, such as breathing rate, will be monitored. Surgical implantation of imaging windows to follow cells by multiphoton microscopy in different locations (*e.g.*, kidney, intestine, prostate, mammary gland, liver, and brain) will precede the actual imaging experiments.

1b. Fasting: Animals subjected to 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT or other studies that require fasting will undergo a fasting period that will last from a few hours to a maximum duration of overnight prior to the start of imaging. The fasting period begins when food is withdrawn from the cage in the late afternoon on the day before scanning. Imaging will commence the next day morning and food will be added to the cage immediately after the animal has been scanned. Water will continue to be provided throughout the fasting period.

1c. Dosing: Prior to imaging, animals may need to be injected (*i.v.*, *i.p.*, *s.c.*, *p.o.*) with luciferin, contrast agents or radiotracers in order to perform or aid in the imaging. Administering agents to animals that reside inside the scanner (*e.g.*, during MRI) requires the application of a vascular cannula (usually in the tail vein). Dosing outside the scanner are usually performed in awake animals placed in a restrainer to allow accurate application of the agent.

Intravital imaging - For imaging at the resolution of single cells one of three different strategies will be used:

1. Acute imaging: Surgical exposure of the imaging site under terminal anesthesia and analgesia. Multiple images can be taken in a timespan up to 72 h and animals will be euthanized without awakening.

2. Chronic imaging: An imaging window is implanted at the site of tumor development (*e.g.*, the breast, skin, abdomen or skull; one window per animal) allowing repeated imaging sessions under isoflurane anesthesia over a period of weeks. Animals will be housed solitary after implantation of an imaging window. Anesthesia and analgesia will be performed according to SOPs of our institute. Implantation of windows in the skin does not lead to post-operative discomfort and therefore extensive postoperative analgesia is not indicated.

3. Repeated imaging via surgical exposure: In some cases, it may be better to conduct imaging via surgical opening (under appropriate anesthesia and analgesia). For example when imaging involves the abdomen and the frequency of imaging events is limited to just a few occasions with long intervals in between (max. 6 times in 6 months, *e.g.*, to perform long-term lineage tracing of the same clones in the intestine, where it is required to study the same areas over longer periods). In such cases, carrying a window in a somewhat uncomfortable place for a long period may give more discomfort than a limited number of imaging events requiring surgery to expose the tissue. The formation of scar tissue will not influence the readout of the experiments, because the organ of interest (*e.g.*, the intestine) will not be scarred during the surgery. Also, if necessary the abdomen can be surgically exposed at a slightly different area if the skin is scarred.

The selection of the most appropriate imaging procedure will be made in consultation of the animal welfare body.

In certain cases additional fluorescent labeling is used, e.g., to visualize blood vessels (requiring intravenous injection of Dextran) or nuclei (under terminal anesthesia).

Euthanasia – All animals will be euthanized using CO₂ inhalation or by cervical dislocation, whichever is considered the most appropriate way.

Animal procedures for several orthotopic transplantation models are given in Table 1.1. Note that other orthotopic and non-orthotopic transplantation models will be developed as well in the coming 5 years. Table 1.2 gives examples of procedures for conditioning of transplantation models and monitoring of tumor development and behavior.

Table 1.1. Procedures and level of associated discomfort for transplantation models		
Goal	Procedures	Level of discomfort
Orthotopic transplantation model for <i>gastric cancer</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Placement of plastic gavage tube into stomach under anesthesia: <ul style="list-style-type: none"> - Pass metal electrode through gavage tube - Apply electricity to make superficial injury - Remove electrode - Inject organoids in Geltrex down gavage tube - Remove gavage tube 	Moderate
Orthotopic transplantation model for <i>brain cancer</i>	<ul style="list-style-type: none"> • (Stereotactic) intracranial injection of (tumor) cells 	Moderate
Orthotopic transplantation model for (metastatic) <i>breast cancer</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Delivery of tumor pieces/organoids/cells or donor fat pads by intraductal injection or surgical implantation into mammary fat pad under injection or gas anesthesia/analgesia 	Moderate
Non-orthotopic transplantation models by surgical implantation	<ul style="list-style-type: none"> • Surgical implantation of (tumor) tissue, cells/organoids under the skin, kidney capsule or elsewhere under injection or isoflurane anesthesia 	Moderate
Non-orthotopic transplantation models by injection	<ul style="list-style-type: none"> • Subcutaneous/intraperitoneal/intravenous injection or injection at other sites of tumor cells, organoids or (genetically modified) (bone marrow) cells without anesthesia/analgesia 	Mild
Total # mice: 32.000		

Table 1.2. Procedures of conditioning and monitoring of transplantation models and level of associated discomfort		
Goal	Procedures (Animals will generally undergo only a subset of the procedures listed below)	Level of discomfort
Conditioning	<ul style="list-style-type: none"> • Derivation of tissue from donor mice (e.g., T cells, PBLs, bone marrow) for subsequent analyses, transplantation experiments or treatments 	Mild
	<ul style="list-style-type: none"> • Removal of primary tumor or metastases under (injection) anesthesia/analgesia 	Moderate
	<ul style="list-style-type: none"> • Delivery of drugs (BrdU, EdU, tamoxifen, etc.) or pro- or anti-carcinogenic chemicals or viruses via SC, IP, IV injection, oral gavage, pellets, drug pumps, drinking water or food 	Mild
	<ul style="list-style-type: none"> • Delivery of CRISPR/Cas9, shRNA, gene expression vectors or libraries or transposon constructs by injection or tattooing (under anesthesia) of DNA or by adeno-, retro-, or lentiviral infection 	Mild

	<ul style="list-style-type: none"> • SC, IP, IV injection of immune-modulating cells, antibodies, cytokines or drugs • Treatment with epigenetic modulators • Total body or targeted irradiation (in a restrainer or under anesthesia) • Ovariectomy • Solitary housing (in diet studies) 	<p>Mild</p> <p>Mild</p> <p>Moderate</p> <p>Moderate</p>
Monitoring		
<i>Post mortem</i> examination (all animals)	<ul style="list-style-type: none"> • Euthanasia using CO₂, tissue collection (sometimes cervical dislocation) 	Mild
General health status (all animals)	<ul style="list-style-type: none"> • Weighing/physical examination, ± 60s 	Mild
Blood	<ul style="list-style-type: none"> • Blood sampling by tail vein/submandibular bleeding 	Mild
Tumor growth (±80% animals)	<ul style="list-style-type: none"> • Fixation, palpation, caliper measuring, ±60 s 	Mild
<i>in vivo</i> imaging (±20% of animals)	<ul style="list-style-type: none"> • Fasting for maximally 16 h prior to PET/CT • IP injection of contrast agents or radiotracers without anesthesia • IV injection of contrast agents or radiotracers under isoflurane anesthesia • Anesthesia by isoflurane inhalation for 1 h (during imaging) 	<p>Mild</p> <p>Mild</p> <p>Mild</p> <p>Mild</p>
or		
<i>Intravital</i> imaging	<ul style="list-style-type: none"> • Acute imaging <ul style="list-style-type: none"> - terminal anesthesia/analgesia - imaging over 72h time window • Chronic imaging <ul style="list-style-type: none"> - surgical implantation of an imaging window under anesthesia/analgesia - solitary housing after implantation of imaging window - multiple imaging sessions under isoflurane anesthesia - repeated imaging by surgical exposure followed by closing the surgical site (max. 6 times in 6 months) 	<p>Mild</p> <p>Moderate</p>

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

Statistical methods are not applicable for development of mouse tumor models.

For comparing different conditions, standard statistical methods will be applied to calculate the power of the experiment, which depends on the expected effect size of the condition under study.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Species – *Mus musculus*

Dependent on the origin of tumor material, immune-compromised or syngeneic recipients will be used. To avoid immunological tumor rejection, tumor material from humans and outbred mice will be implanted in immune-compromised mice, usually nude mice, mice with severe combined immune deficiency spontaneous mutation (SCID), RAG knockout mice or Common Gamma Chain deficient mice or mice with multiple (genetically engineered) defects in the immune system (e.g., NOD/Scid or NSG mice) as these have been demonstrated to be the most immune deficient and hence the most receptive to foreign implants.

Murine tumors from a defined genetic background (*i.e.*, from inbred or F1 mice) will be implanted in syngeneic hosts with the same genetic background as the tumor-bearing animals. A great advantage is that the role of the intact immune system on tumor development and behavior can be studied.

Gender – Both female and male mice will be used, except in case a tumor typically occurs in one of the sexes only (*e.g.*, breast, ovary, prostate cancer).

Origin – Own breeding or commercial supplier, depending on the capacity of our own breeding facility and the requirement for recipients with a specific genetic background.

Since this license started on September 1st 2017 17.202 animals are assigned to protocols under appendix 1: Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue. Under appendix 2: Spontaneous models: cancer susceptibility by germ -line or somatic gene modification so far 11441 animals are assigned. On the one hand, we have been using transplantable models more than anticipated when writing this project license. On the other hand, we are using spontaneous / somatic models (under appendix 2) less than expected. Considering that this license will be active until 31 July 2023, we expect that we will require 10.000 extra mice on appendix 1. Therefore, the numbers go up from 18.000 to 28.000 mice.

Note: The total amount of mice under the full license does not change.

Amendment (31th of May 2022):

We are submitting this amendment to increase the total amount of mice on this Appendix with 4000 mice; increasing the amount from 28.000 to 32.000 mice.

It has become apparent, that more research has been performed under this appendix in recent years. First, a new research group has been appointed to the NKI. After the expiration of their own CCD license in 2021, this group mainly conducted their experimental animal research under Appendix 1. Second, a large grant was allocated to the NKI, which resulted in the validation of more human tumor material under this appendix.

The question and purpose of this appendix remain the same. The discomfort is unchanged.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, *e.g.* the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement – The growth behavior of tumors *in vivo* is a complex process strongly influenced by tumor-environment interactions that can only be studied in a living organism. However, whenever possible and useful, tumor-cell-intrinsic characteristics will be studied under *in vitro* and *ex vivo* culture conditions that will be performed to support the *in vivo* experiments.

Reduction – The use of MDA models allows rapid generation of homogenous tumor cohorts without the need for sometimes complex crossing schemes needed to generate *e.g.* GEMMs, which inevitably produces many superfluous animals. However, note that GEMMs are an important source for MDA models.

Longitudinal imaging of tumor growth obviates the need for sacrificing multiple animals at different time points and hence will reduce the number of animals needed.

Refinement – In particular the use of fresh tumor material and orthotopic implantation are expected to yield tumor models with higher clinical relevance than conventional xenograft models. We will use state-of-the-art implantation techniques with appropriate anesthesia and analgesia. Furthermore, our non-invasive imaging modalities will enable us to make optimal use of each experimental animal.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Surgical and imaging procedures will be performed under anesthesia and analgesia according to standard operating procedures. During the procedure, animals will be kept at optimal body temperature. All handlings (including viral transductions and injections) will be performed in class II biohazard cabinets to prevent environmental hazards.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Not applicable

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

Some animals will have to be housed solitary for a prolonged period, e.g., in diet experiments where individual food and/or water intake needs to be monitored.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

Within our institute, we have developed a SOP that describes the most appropriate and suitable methods for anesthesia and analgesia for each (surgical) procedure. This protocol has been developed by our animal welfare officer and may be subjected to change when new concepts or ideas about optimal anesthesia/analgesia evolve.

For *in vivo* imaging, animals need to be kept in a fixed position up to 60 min. Animals will therefore be anesthetized using isoflurane, and the isoflurane inhalation will be maintained throughout scanning. Vital signs, such as breathing rate, will be monitored using a dedicated live monitoring system installed in the imaging devices.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Besides mild to moderate discomfort related to animal procedures, mild to severe discomfort may arise as a consequence of tumor growth.

Explain why these effects may emerge.

The growth of tumors or precancerous lesions may cause disruption of vital functions.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Tumor growth will be monitored by palpation of tumor masses and physical examination of animals. In case of overt sickness (weight loss, anemia, difficult respiration, anal blood loss), the animal will be sacrificed according to international guidelines.

Also, monitoring tumor progression by imaging techniques (such as bioluminescence, MRI, PET/CT, Ultrasound) will help us to reduce adverse effects of tumor growth by timely detection of lesions that pose a risk of causing severe discomfort.

Besides tumor growth, animals may get wounded from fighting. Injured animals will be euthanized.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Tumor growth is inherent to this project and depending on its location may cause up to severe discomfort that will be kept to a minimum by careful and frequent monitoring of animals.

Discomfort not related to tumor growth may occur at six stages:

- during surgical, oral gavage or injection procedures.
- during the period of tumor watch, *e.g.*, as a consequence of injuries (fighting) or non-tumor-related disease.
- during physical examination.
- during injection of contrast fluids.
- during *in vivo* and *intravital* imaging.
- during solitary housing after implantation of an imaging window or in diet experiments.

When a complication arises that causes a risk of unacceptable discomfort according to the criteria of humane endpoints in the Code of Practice in Cancer Research, the animal will be euthanized and subjected to post mortem examination, also before the experimental endpoint has been reached.

Indicate the likely incidence.

50% of animals

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The level of discomfort related to tumor grafting procedures is mild (injection) to moderate (surgical procedures under anesthesia and adequate analgesia).

The level of discomfort due to tumor growth will depend on the site. For superficially implanted non-invasive tumors (subcutaneous and mammary fat pad) the discomfort is expected to be mild. For tumors

growing inside internal organs discomfort may be moderate or severe at end stage phase and in cases of obstructive tumor growth. State-of-the-art imaging techniques and careful monitoring of animals at the terminal phase of the study will help minimizing the latter as much as possible.

Due to tumor growth we expect that:

{deleted text due to change}

During *imaging* the animals will be under anesthesia, so discomfort can be expected due to induction and recovery from anesthesia. Bioluminescence imaging requires brief periods of anesthesia (5-10 min), whereas the other non-invasive imaging modalities use acquisition times of 30-60 min in order to perform the multiple sequences necessary for acquiring sufficient anatomical and physiological information. These latter imaging systems have dedicated cradles with warming systems and respiration/temperature monitoring to assess the condition of the animal during the experiment. Most animals that are selected for imaging will be imaged multiple times, which may cause the cumulative discomfort becoming moderate. Additionally, in certain imaging protocols, a fasting period of maximally 16 h is required and contrast agents or radiotracers will be injected. Administration of contrast agents is not expected to increase the level of discomfort.

Of animals with superficial tumors, only a small fraction ($\pm 20\%$) will undergo repeated imaging and thus will have an upgrade of discomfort from mild to moderate.

Animals with tumors in internal organs are expected to undergo repeated imaging in about 50% of cases. This will not cause an upgrading of overall discomfort.

Acute intravital imaging is performed under terminal anesthesia and hence does not alter discomfort levels. *Chronic intravital imaging* experiments requires surgical procedures to place an imaging window followed by repeated imaging under anesthesia and solitary housing, necessitating an upgrade of discomfort from mild to moderate for another 5% of animals.

Additional handlings may include systemic administration of bone marrow cells or substances at non-toxic amounts (e.g., BrdU), intratumoral injections with agents or biologicals (viruses, etc.), blood sampling from the tail vein (maximum volume of 300 μ l per 2 weeks), and external beam irradiation. These handlings are not expected to increase the overall discomfort.

Based on an evaluation of experiments conducted in the years 2018, 2019 and 2020, we found that the projected discomfort on the licence over-predicts the discomfort that animals undergo. The sample shows that the average discomfort is lower than expected. Namely 80% mild (n=22400), 15% moderate (n=4200) and 5% severe (n=1400).

Tables 1.1 and 1.2 give an overview of the level of discomfort associated with the different procedures.

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Adverse symptoms related to tumor growth necessitate euthanasia. Also without signs of distress, all animals are euthanized at the end of the experiment in order to histologically characterize tumor growth and normal-tissue involvement.

Post mortem examination may involve histology, immunohistochemistry, fluorescent activated cell sorting, DNA and RNA sequencing, Western blotting, mass spec analysis, etc.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|--|
| 1.1 Titel van het project | Het ontwikkelen en karakteriseren van diermodellen voor kanker |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Kanker; oncogenen; tumorsuppressorgenen; lichaamsinvloeden op het ontstaan en beloop van kanker; omgevingsinvloeden op het ontstaan en beloop van kanker |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.

<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | <input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek |
| | <input type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek |
| | <input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | <input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid |
| | <input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort |
| | <input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding |
| | <input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek |
| | <input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |

3 Projectbeschrijving

- | | |
|---|--|
| 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) | <p>In de westerse wereld is kanker de voornaamste doodsoorzaak en de incidentie van kanker neemt elk jaar toe (in Nederland 108.402 gevallen in 2016). Kanker ontstaat wanneer cellen zich ongebreideld vermeerderen en uitzaaien naar andere locaties in het lichaam. Dit is een gevolg van beschadigingen in een aantal genen die normaal het proces van celvermeerdering streng controleren, de z.g. 'oncogenen' en 'tumorsuppressorgenen'.</p> <p>Met nieuwe technieken zijn de laatste jaren veel van deze 'kankergenen' ontdekt en is veel geleerd over hun werkingsmechanisme. In deze studies is duidelijk geworden dat het gedrag van een kankercel in grote mate wordt bepaald door het omringende weefsel (de "micro-omgeving" van de tumor),</p> |
|---|--|

de voorziening van voedingsstoffen en zuurstof (de aanmaak van nieuwe bloedvaten), en het immuunsysteem. Om deze factoren te kunnen bestuderen, moet het proces van tumorontwikkeling bestudeerd worden in een levend organisme.

In dit project zullen we muismodellen voor kanker ontwikkelen en karakteriseren.

Twee soorten muismodellen worden in dit project gemaakt en bestudeerd:

1. Transplantatiemodellen: tumorcellen of cellen met mogelijk tumorigene eigenschappen worden geïmplanteed in recipiënte muizen of ratten.
2. Spontane modellen: d.m.v. genetische modificatie ontstaan tumoren uit weefsel van het dier zelf zodat tumor-organisme interacties kunnen worden bestudeerd binnen één organisme.

Met deze diermodellen kunnen vragen beantwoord worden met betrekking tot kanker bij mensen, over de biologie van kanker, over de genen die bij kanker een rol spelen, over mogelijke behandelingen, over andere factoren (bv voeding, dag/nacht ritme, virussen, carcinogene stoffen) die van invloed zijn op de ontwikkeling en uitgroei van kanker, over genetische factoren, over methoden om voorspellingen te doen over de ontwikkeling en de behandeling van kanker en over de aanpassingen van kankercellen aan hun omgeving.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Wetenschappelijk

Dit project verschaft nieuwe inzichten in het ontstaan en het beloop van kanker in een levend organisme waar de micro-omgeving, het metabolisme en het immuunsysteem de gevolgen van beschadigingen in oncogenen en tumorsuppressorgenen mede bepalen. Diermodellen worden ontwikkeld die het proces van tumorontwikkeling bij de mens nauwkeurig nabootsen en waarmee nieuwe preventie- en interventiestrategieën kunnen worden ontdekt en getest.

Maatschappelijk

Kanker is in Nederland doodsoorzaak nummer 1. Behandel mogelijkheden hebben vaak ernstige bijwerkingen die de kwaliteit van leven aantasten. Nieuwe therapeutische interventies zijn dus zeer noodzakelijk. Dit project zal bijdragen aan verbetering van strategieën om (uitgezaaide) kanker effectief te bestrijden en preventieprotocollen te ontwikkelen teneinde de incidentie van nieuwe kankergevallen te verminderen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Kanker bij de mens zal worden nagebootst in muizen en ratten. De genen die kanker veroorzaken in mens en dier zijn vrijwel identiek. Muizen en ratten hebben een korte generatietijd en kunnen onder gecontroleerde omstandigheden worden gehuisvest. Technieken van genetische modificatie, noodzakelijk voor experimenteel kankeronderzoek, zijn voor muizen zeer sterk ontwikkeld en tot op zekere hoogte ook voor ratten. Gedurende 5 jaar zullen t.b.v. dit project 70.200 muizen en 4.800 ratten worden gebruikt.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Dieren in dit project zullen ongerief ondervinden als gevolg van:

1. Genotypering: een staart-, oor- of teenknip is noodzakelijk.
2. Transplantatie: tumorcellen worden ingebracht d.m.v. injectie, orale toediening of via een chirurgische ingreep.
3. Het toedienen van reagentia (chemicaliën, virussen, antilichamen, immuuncellen, DNA) die tumorgroei beïnvloeden.

4. Tumorgroei: oppervlakkig groeiende tumoren zullen weinig last veroorzaken, maar tumoren in organen kunnen ongerief veroorzaken.
5. Het volgen van tumorgroei d.m.v. MRI, CT, PET, etc.
6. Pijn: hiervoor wordt anesthesie en/of pijnbestrijding toegepast.
7. Bestraling: teneinde het immuun systeem te verzwakken.
8. Aangepast dieet of dag/nachtritme.
9. Solitaire huisvesting

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De mate van ongerief in dit project is als volgt verdeeld:

Muizen
ernstig: 4%
matig: 38%
licht: 58%

Ratten
ernstig: 10%
matig: 45%
licht: 45%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren worden na afloop van het experiment geëuthanaseerd en macro- en microscopisch nauwkeurig onderzocht.

4 Drie V's

4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Bij tumorgroei zijn niet alleen tumor-intrinsieke beschadigingen in het erfelijk materiaal van een cel belangrijk, maar ook interacties met de omgeving waarin cellen zich vermeerderen. Een getrouwe nabootsing van kanker bij de mens vereist een diermodel waarin eigenschappen van het organisme (het immuunsysteem, de bloedvoorziening, het metabolisme en de micro-omgeving) het gedrag van tumorcellen beïnvloeden. Gezien de grote overeenkomst met de mens en de mogelijkheid van genetische modificatie zijn muizen en ratten zeer geschikt voor kankeronderzoek.

Tumor-intrinsieke parameters, die niet *per se* beïnvloed worden door eigenschappen van het organisme worden in celkweeksystemen bestudeerd.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voor elk model en elke vraagstelling wordt een inschatting gemaakt van het minimaal aantal benodigde dieren voor een statistisch-betrouwbaar resultaat. Bij de keuze van modellen wordt gelet op het aantal benodigde dieren en bij gelijke wetenschappelijke waarde wordt gekozen voor het model waarbij zo weinig mogelijk dieren worden gebruikt.

B.v., voor een spontaan tumor model met een combinatie van genetische veranderingen zijn vaak veel dieren nodig. Echter, in vervolg experimenten kunnen tumoren getransplanteerd worden met behoud van tumor-specifieke eigenschappen. Dit vermindert de variatie tussen dieren binnen een experiment waardoor het aantal benodigde dieren wordt verminderd.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar

Vanwege de genetische overeenkomst met de mens, de korte generatietijd, de gecontroleerde huisvesting en de mogelijkheid van genetische modificatie is de muis het meest gebruikte proefdiermodel voor kanker. In

waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

sommige gevallen is de rat een nog beter model. De doelstelling van dit project is om het proces van tumorgenese bij de mens zo nauwkeurig mogelijk na te bootsen in een proefdier. De ontwikkelde modellen hebben dan grote voorspellende waarde voor het gedrag van menselijke tumoren o.a. wat betreft uitzaaiende capaciteit en de response op therapeutische interventie.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Alle procedures (zoals injecties, chirurgische ingrepen, beeldvormende technieken, etc.) worden uitgevoerd volgens SOPs, standard operating procedures, die nauwkeurig de procedures omschrijven. Dieren worden wekelijks of tweemaal per week nauwkeurig onderzocht op verschijnselen van ongerief, gepalpeerd wanneer tumorgroei oppervlakkig is (onder de huid), of onderworpen aan een beeldvormende techniek (MRI, PET, CT, etc.) wanneer interne tumorgroei wordt verwacht. In geval van ernstig ongerief wordt de muis uit het experiment genomen en geëthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

Dierexperimentencommissie NKI
 Plesmanlaan 121
 1066 CX AMSTERDAM
 020-512 5.1 lid2e
DEC@nki.nl



Centrale Commissie Dierproeven

3 juli 2017

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer:
2. Titel van het project: Development and characterization of new mouse models of cancer
3. Titel van de NTS: Het ontwikkelen en karakteriseren van muismodellen voor kanker
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging(2) van vergunning met nummer AVD3010020172464
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: DEC NKI
 - telefoonnummer contactpersoon: 5.1 lid2e bereikbaar op 020-512 5.1 lid2e
 - e-mailadres contactpersoon: DEC@nki.nl
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 02-05-2017 01-06-2022
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: 10-05-2017 en 02-06-2017 08-06-2022
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van 19-05-2017/29-05-2017 en 08-06-2017/22-06-2017
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag:
 - advies aan CCD: 12-07-2022
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.
 - Datum:
 - Plaats:
 - Aantal aanwezige DEC-leden:
 - Aanwezige (namens) aanvrager:
 - Gestelde vraag / vragen:
 - Verstrek(e) antwoord(en)
9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum vragen: 19-05-2017 en 08-06-2017

Datum antwoorden: 29-05-2017 en 22-06-2017

- Gestelde vragen en antwoorden:
- De DEC heeft de aanvrager verzocht beter af te bakenen wat binnen dit project valt en wat niet en daarvoor consequent terminologie te gebruiken. *De aanvrager heeft daarop het antwoord op vraag 3.2 van het project gedeelte aangepast.*
- De DEC heeft de aanvrager verzocht in de beschrijving van de strategie meer aandacht te besteden aan de vraag welke experimenten in welke DAP's gebruikt worden in de verschillende componenten van de strategie en daar helder naar te verwijzen. *De aanvrager heeft dit in de aanvraag verwerkt bij 3.4.3 en 3.4.4.*
- De DEC heeft de aanvrager gewezen op tal van redactionele en inhoudelijke problemen in de bijlagen (onvolledig beantwoorde vragen, ontbreken van experimentele handelingen, humane eindpunten verhelderen en verwijzen naar de Code of Practice etc.). *De aanvrager heeft de aanvraag op al die punten herzien.*
- De DEC heeft de aanvrager met name aangespoord om zo duidelijk mogelijk aan te geven dat de tabellen in de bijlagen die de mogelijke experimentele handelingen aan de dieren beschrijven alleen iets zeggen over het ongerief als gevolg van de procedures (maximaal matig), en niet over de gevolgen van de tumorgroei (dit kan ernstig zijn). *De aanvrager heeft dit verduidelijkt.*
- De DEC heeft de aanvrager verzocht de NTS in te korten en enkele inconsistenties met de projectaanvraag en de bijlagen dierproeven op te heffen. *De aanvrager heeft dit gedaan.*

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. De gevraagde wijziging is vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een wijziging van een lopende vergunning.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Geen van de DEC-leden is betrokken bij deze projectaanvraag.

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 'Invulling definitie project' van de CCD. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan.

Het kankeronderzoek, zowel in tumormateriaal van patiënten als in proefdieren, resulteert in de identificatie van grote aantallen genen en genetische elementen die betrokken zijn bij tal van vormen van kanker. De eerste stap die daarop volgt is fundamenteel onderzoek naar de functie van die genen in normale fysiologische omstandigheden. Voor dat doel worden doorgaans genetisch gemodificeerde muizenlijnen gegenereerd of geïmporteerd, waarin de geselecteerde genen veranderd tot expressie komen. Deze muizenlijnen worden gefenotypeerd en op basis van

de resultaten wordt een besluit genomen over de vraag of verder onderzoek naar de rol van de betreffende genen bij ontstaan en verloop van kanker en naar gerichte therapeutische interventies gerechtvaardigd is. Voor die eerste stap beschikt de aanvrager al over vergunningen.

De volgende stap is het bestuderen van het ontstaan en het verloop van kanker in voor dat doel ontwikkelde muismodellen (transplantatiemodellen en spontane modellen). Deze aanvraag heeft betrekking op die stap, waarin muismodellen voor kanker worden ontwikkeld, gekarakteriseerd en bestudeerd. Men concentreert zich daarbij op de vraag hoe verandering in oncogenen en tumorsuppressorgenen leiden tot ongelimiteerde celfmeerdering en uitzaaiingen en hoe deze processen worden beïnvloed door de micro-omgeving van de tumor, het metabolisme van het organisme en omgevingsfactoren. Verder komen daarbij vragen aan de orde als: welke genen in de tumor zijn essentieel voor tumorgroei (en vormen derhalve aangrijpingspunten voor nieuwe therapeutische interventies), en hoe worden kankercellen resistent voor anti-kanker therapieën? Het vinden van aangrijpingspunten voor therapie maakt dus nog onderdeel uit van deze aanvraag, maar het verder uitwerken en testen van mogelijke therapieën niet. Wel is het nadrukkelijk de bedoeling dat de modellen die onder deze aanvraag ontwikkeld en gekarakteriseerd worden, ook worden gebruikt om therapieën te testen onder een andere reeds verleende vergunning.

Deze aanvraag richt zich dus specifiek op het ontwikkelen van muismodellen voor kanker en het bestuderen van het verloop van het kankerproces in die modellen. Ontwikkelen, karakteriseren en bestuderen gaan hand in hand: karakteriseren en bestuderen maken deel uit van het proces van modelontwikkeling. Samen leveren ze ook informatie over mogelijke aangrijpingspunten voor therapieën en preventie. Ze zijn in de ogen van de DEC moeilijk te scheiden.

De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager gedurende de ontwikkeling en bestudering van elk model op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over voortzetting van het onderzoek met het betreffende modellen dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden.

Wijziging december 2020

Zoals aangegeven heeft dit project als hoofddoel om het verloop van kanker te bestuderen in voor dat doel ontwikkelde muis- en ratmodellen. De gevraagde wijziging heeft betrekking op bijlage 1 en 2 (de muismodellen). De aanvrager gebruikt twee typen modellen, die zich met name van elkaar onderscheiden door de wijze waarop ze worden geïnduceerd. In bijlage 1, bij de transplantatiemodellen wordt de tumor geïnduceerd door een stukje tumorweefsel dat is geïsoleerd uit een andere muis of uit een mens te implanteren in een muis, meestal subcutaan, maar in bepaalde gevallen ook orthotoop. In bijlage 2, bij de genetische gemodificeerde modellen (spontaan of induceerbaar) is de aanleg voor het ontwikkelen van kanker al in het genoom aanwezig en ontwikkelt de tumor zich spontaan of kan de ontwikkeling van de tumor op gang worden gebracht door het toedienen van een stof die de genetische modificatie "aan zet". De aanvankelijk inschatting van de aanvrager was dat het onderzoek zich zou ontwikkelen in een richting waarbij steeds meer onderzoeksvragen zouden moeten worden beantwoord met genetische gemodificeerde muismodellen. Nu dit toch niet het geval blijkt te zijn, wil de aanvrager het zwaartepunt verleggen van bijlage 2 naar bijlage 1, overigens zonder dat dit gevolgen heeft voor het totale aantal te gebruiken dieren: 10.000 dieren minder voor bijlage 2 en 10.000 meer voor bijlage 1. In de optiek van de commissie moet de wijzigingsaanvraag zo opgevat worden dat de aanvrager afziet van het gebruiken van een deel van de dieren voor type dierproef 2 en extra dieren wil gebruiken voor type dierproef 1, maar dat deze wijzigingen niet noodzakelijkerwijs met elkaar verbonden zijn. Aangezien dieren die overblijven bij het ene type dierproef niet zomaar gebruikt mogen worden voor een andere type dierproef, met mogelijk andere consequenties voor de dieren, vraagt de aanvrager terecht een aanvulling op de vergunning.

Wijziging juni 2022

Deze wijziging betreft het toevoegen van 4.000 dieren aan appendix 1 van de aanvraag (Het totale aantal dieren stijgt daarmee van 28.000 naar 32.000). Dit is een gevolg van het feit dat er meer onderzoek is gedaan waarbij (humaan) tumormateriaal is geïmplanteerd dan werd verwacht ten tijde van de originele aanvraag (2017). Ook bij de vorige wijziging was dit al aan de orde. De gevraagde extra dieren zullen worden gebruikt voor doelstellingen die naadloos passen binnen dit project en de betreffende bijlage. De huidige vergunning loopt tot halverwege 2023. De aanvrager werkt op dit moment aan een vervolgaanvraag voor deze vergunning.

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

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is het ontwikkelen, karakteriseren en bestuderen van de muis- en ratmodellen voor kanker. Het ontstaan en verloop van het kankerproces in deze muis- en ratmodellen wordt bestudeerd. Dit kan er onder andere toe leiden dat er kwetsbare punten van de tumor gevonden worden waarop preventief of therapeutisch kan worden ingegrepen. Uiteindelijk kan dit bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde preventieve en therapeutische interventies bij kanker. Dat laatste maakt echter geen deel uit van dit project. Het verband tussen het directe doel en het uiteindelijke doel is weliswaar niet direct, het betreft in de eerste plaats fundamenteel onderzoek, maar wel reëel. Het doel van deze projectaanvraag is gerechtvaardigd binnen de context van het onderzoeksveld, omdat er binnen dat veld consensus is over de waarde van deze aanpak. *De gevraagde wijziging leidt niet tot een aanpassing van (sub)doelstellingen. Idem.*
5. De belangrijkste belanghebbenden in deze projectaanvraag zijn de proefdieren, de onderzoekers en het betreffende onderzoeksveld 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 en pijn ondervinden. 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 ze belangrijke nieuwe wetenschappelijke inzichten kunnen publiceren, hetgeen vaak de sleutel is voor het verkrijgen van nieuwe onderzoeksmiddelen en -mogelijkheden. Naar de mening van de DEC dient dat echter 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). Dit onderzoek is in de eerste plaats fundamenteel van aard en levert informatie en kennis op die van belang is voor de voortgang van het onderzoek in dit veld.
Voor kankerpatiënten is dit onderzoek van belang, omdat het op termijn kan bijdragen aan een verbetering van de mogelijkheden om kanker te behandelen en wellicht ook te voorkomen. Inzicht in het ontstaan en verloop van het kankerproces kan bijdragen aan een gerichte behandeling en diagnostiek met minder bijwerkingen. Dit kan er toe leiden dat de patiënt weer gezond wordt, dan wel een betere kwaliteit van leven heeft. Kunnen beschikken over een breed palet van mogelijke therapieën voor kanker, een ernstige aandoening die zich in een groot aantal vormen manifesteert, is ook van groot belang voor de samenleving. *De gevraagde wijziging heeft*

hierop geen invloed. Idem.

6. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten, omdat handelingen zoals virale transductie en injecties altijd worden verricht in de voorgeschreven, speciaal daarvoor ontworpen ruimtes en laboratoriumkasten. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager, zoals blijkt uit een aantal publicaties van deze onderzoeksgroep. De aanvragers beschikken over voldoende kennis en kunde om te kunnen voldoen aan alle zorgvuldigheidseisen omtrent het verrichten van dierproeven. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
8. De doelstellingen van het project zijn realistisch en de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten hier logisch bij aan. 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 doelstellingen binnen het kader van het project. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
10. De huisvesting en verzorging van de dieren vinden plaats conform de eisen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief wordt deels bepaald door de handelingen die nodig zijn om de tumoren te induceren en daarna het kankerproces in vivo te volgen (inclusief het beïnvloeden van dat proces om er meer over te weten te komen) en deels door de eigenschappen van de tumoren die worden geïnduceerd of spontaan ontstaan als gevolg van een genetische modificatie. De handelingen voor inductie en monitoring van de tumorontwikkeling (zoals herhaald imageren onder anesthesie met behulp van chirurgisch aangebrachte vensters) leiden tot maximaal matig ongerief. Subcutane tumorgroei van tumoren die niet metastaseren veroorzaken doorgaans niet meer dan licht ongerief. Orthotope tumoren daarentegen, vooral wanneer ze (in)groeien in interne organen, kunnen matig of ernstig ongerief veroorzaken. Het cumulatief ongerief voor de dieren is naar het oordeel van de DEC juist ingeschat als licht voor 59% van de dieren, matig voor 27% van de dieren en ernstig voor 14%. *De aanvrager meldt, als onderdeel van de ingediende wijzigingsaanvraag, dat in de afgelopen jaren gebleken is dat het ongerief voor beide typen muismodellen in de praktijk lager is geweest dan aanvankelijk werd ingeschat. De classificatie van het ongerief voor de dieren in bijlage 1 en 2 is sterk vergelijkbaar. Het aantal dieren dat ernstig ongerief ondervindt is gedaald van 14% naar 4,5%.*
12. Elke dierproef brengt instrumenteel gebruik van speciaal voor dat doel in gevangenschap gefokte dieren met zich mee, hetgeen op zich al opgevat kan worden als een aantasting van hun integriteit. Omdat dit voor elk project geldt, vermeldt de DEC hier alleen zaken die kenmerkend zijn voor dit specifieke project. De integriteit van de dieren wordt of is aangetast op het niveau van het genoom door (somatische) genetische modificaties die (kunnen) leiden tot de

ontwikkeling van kanker. Ook worden door middel van transplantatie tumoren aangebracht die de dieren hinderen in hun normale gedrag, hun zelfredzaamheid en vitaliteit kunnen aantasten en in bepaalde gevallen ook het uiterlijk van het dier zichtbaar veranderen. Het aanbrengen van vensters voor longitudinale imaging heeft een vergelijkbaar effect. De commissie is daarom van mening dat er in een deel van de muizen sprake kan zijn van een vrij aanzienlijke aantasting van de integriteit. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*

13. Voor een relatief groot deel van de dieren waarbij een tumor ontstaat of wordt aangebracht, geldt dat verwacht mag worden dat de dieren een humaan eindpunt bereiken dat overeenkomt met de criteria van de Code of Practice voor het Kankeronderzoek. Daarbij dient wel te worden opgemerkt dat onderzoek gericht op het ontwikkelen en karakteriseren van muismodellen voor kanker juist vaak tot doel heeft om het verloop van het kankerproces te bestuderen en dat de criteria van de Code of Practice mede de functie hebben om vast te leggen tot welk punt het ethisch aanvaardbaar is om het verloop van dat proces in een levend proefdier te bestuderen. In veel gevallen is bij het inzetten van de proef al duidelijk dat het dier deze criteria zal halen. In lang niet alle gevallen hoeft echter sprake te zijn van ernstig ongerief als het dier op grond van deze criteria uit de proef wordt gehaald. Een subcutane groeiende tumor van (meer dan) 2cm³ vormt een humaan eindpunt volgens de Code of Practice, maar veroorzaakt vrijwel nooit ernstig ongerief. Dit verklaart ook waarom tot wel 50% van de dieren een humaan eindpunt kan halen, terwijl voor maximaal 14% (sinds de wijziging van december 2020 is dit 4,5%, zie C11) van de dieren ernstig ongerief verwacht wordt. De criteria voor humane eindpunten zijn voldoende specifiek gedefinieerd en toegesneden op de experimenten. De commissie is het eens met de inschattingen en met de gehanteerde humane eindpunten. *De verwachting is voor zowel bijlage 1, als bijlage 2 dat tot 50% van de dieren een humaan eindpunt kan bereiken dat overeenkomt met de criteria van de Code of Practice voor het Kankeronderzoek. De gevraagde wijziging heeft derhalve naar verwachting geen invloed op het aantal dieren dat een humaan eindpunt bereikt. Het aantal dieren dat een humaan eindpunt bereikt zal als gevolg van de wijziging van juni 2022 met ca. 2000 toenemen (50% van 4000 dieren). Voor het overige gelden alle observaties in de oorspronkelijke tekst van C13 in dit advies.*

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Tumor-intrinsieke parameters, die niet per se beïnvloed worden door eigenschappen van het organisme worden in celkweeksystemen bestudeerd. Bij tumorgroei zijn niet alleen tumor-intrinsieke beschadigingen in het erfelijk materiaal van een cel belangrijk, maar ook interacties met de omgeving waarin cellen zich vermeerderen. Een getrouwe nabootsing van kanker bij de mens vereist een diermodel waarin eigenschappen van het organisme (het immuunsysteem, de bloedvoorziening, het metabolisme en de micro-omgeving) het gedrag van tumorcellen beïnvloeden. Het is niet mogelijk om de vraagstellingen van dit project volledig zonder proefdieren te beantwoorden. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
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 mogelijk aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een wetenschappelijk betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Door de stapsgewijze aanpak wordt onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. *De gevraagde wijziging heeft hierop*

geen invloed. Idem.

16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven. De dieren worden zo kort mogelijk in het experiment gehouden en er worden adequate humane eindpunten gehanteerd. De DEC is ervan overtuigd dat de beschreven proefopzet de meest verfijnde is en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
17. Het project betreft geen wettelijk vereist onderzoek. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De aanvrager zal in het project in de regel gebruik maken van zowel mannelijke, als vrouwelijke dieren, tenzij het onderzoek betreft naar genen die een rol spelen bij tumoren die geslachtsgebonden zijn. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
19. De dieren zullen in het kader van het project gedood worden. Dit is noodzakelijk om verschillende weefsels en organen na afloop te kunnen uitnemen voor verder onderzoek. De gebruikte dodingsmethode staat vermeld in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
20. Er worden in deze projectaanvraag geen landbouwhuisdieren, honden, katten of niet-humane primaten gedood om niet-wetenschappelijke redenen. *De gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. *De ongeriefpercentages zijn aangepast. Het totale ongerief voor de muizen in de eerste twee bijlagen vermindert (dit betreft een melding, omdat door een bijstelling van het ongerief naar beneden de ethische afweging niet verandert). Voor het overige is er naar het oordeel van de DEC ook geen reden de NTS aan te passen. Het aantal dieren in de tekst van de NTS is aangepast.*

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 gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. Idem.*
2. Voor de meeste dieren vindt een lichte of matige aantasting van welzijn en integriteit plaats (beschreven in C9 tot C20). *4,5%* van de dieren ondervindt ernstig ongerief. 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. Doel van het project is het ontwikkelen, karakteriseren en bestuderen van muismodellen voor kanker. Dit kan onder andere leiden tot het vinden van "kwetsbare punten" van de tumor waarop mogelijk therapeutisch of preventief kan worden ingegrepen. Uiteindelijk kan dit bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde preventieve en therapeutische interventies bij kanker. Er is dringend behoefte aan nieuwe preventieve en therapeutische

benaderingen voor kanker die in combinatie met andere therapieën kunnen worden ingezet om zo de kansen op genezing, of het onder controle houden van de ziekte, te vergroten. Op termijn is het onderzoek daarmee ook voor patiënten en voor de samenleving van belang, omdat het kan bijdragen aan een verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van veel mensen. De DEC acht het doel van het onderzoek om deze redenen van groot belang.

3. De DEC is overtuigd van het grote belang van de doelstelling van dit project. De commissie is daarnaast overtuigd van de kwaliteit van het onderzoek van de aanvrager. Dit onderzoek is ingebed in een gerenommeerd instituut dat over alle noodzakelijke voorzieningen beschikt. 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 hierboven geschetste grote belang van de doelstelling 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 het onderzoek op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan. *De gevraagde wijziging heeft geen wezenlijke invloed op deze afweging. Ook na de verhoging van het aantal dieren in appendix 1 met 4000, blijft de commissie van oordeel dat het hierboven geschetste grote belang van de doelstelling de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. De verwachte nadelig gevolgen voor deze 4000 dieren zijn vergelijkbaar met die voor de dieren die al vergund waren.*

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen

De DEC adviseert de vergunning voor deze wijziging te verlenen onder de volgende voorwaarden:

- o Op grond van het wettelijk vereiste (art. 10a1, lid 3) dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

- o De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
- o De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
- o 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.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2e

DEC@nki.nl



Advies aan CCD

Datum 13 juli 2022

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20172464-10

Instelling: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Onderzoeker: [REDACTED]

Project: Development and characterization of new mouse models of cancer

Betreft: Wijziging

Categorieën: Fundamenteel onderzoek

1
Voor aanvraag AVD3010020172464 is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD3010020172464-10.

Proces	De volgende vraag is gesteld aan de aanvrager. Vraag over de bijlage dierproeven: In de bijlage 3.4.4.1 beschrijft u onder 'K. Classification of severity of procedures' de percentages van ongerief dat de dieren zullen ondergaan. In de tekst vermeldt u de aantallen zoals genoemd in de oorspronkelijke aanvraag. Kunt u deze aantallen actualiseren en in lijn brengen met de gevraagde aantallen dieren?
Inhoud wijziging	De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.
Reden wijziging	Citaat: We are submitting this amendment to increase the total amount of mice on this Appendix with 4000 mice; increasing the amount from 28.000 to 32.000 mice. It has become apparent, that more research has been performed under this appendix in recent years. First, a new research group has been appointed to the NKI. After the expiration of their own CCD license in 2021, this group mainly conducted their experimental animal research under Appendix 1. Second, a large grant was allocated to the NKI, which resulted in the validation of more human tumor material under this appendix. The question and purpose of this appendix remain the same. The discomfort is unchanged.


2


Ingediende meldingen en wijzigingen

Nr.	Datum	Omschrijving
1	23-11-2017	<i>Melding</i> De carcinogen-induced modellen waren ondergebracht bij de somatische modellen (Somatic models) Bij de melding een aparte melding gemaakt van deze modellen in de appendices.
1b	31-05-2022	<i>Wijziging</i> De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.
2	27-07-2018	<i>Melding</i> Toegevoegd bij "Development of GEMMs": "Some mice will undergo pregnancy in order to accelerate (mammary) tumor formation through hormonal changes, leading to tumors at an earlier age. Offspring of these mice will be registered as 'Breeding without discomfort' and used for further breeding or experiments if possible

Overzicht van opmerkingen bij 6. AdviesNotaCCD_Wijziging_1 - .pdf


Pagina: 2


 Nummer: 1 Auteur: **5.1 lid2e** Onderwerp: Highlight Datum: 14-7-2022 10:59:55
wel irritant dat we deze niet onderaan krijgen. Ligt geloof ik aan MAUS, toch?

 Auteur: **5.1 lid2e** Onderwerp: Sticky Note Datum: 14-7-2022 11:01:13
Misschien kunnen we even toevoegen dat dit de wijziging is die we nu behandelen..

3	31-08-2018	<p><i>Wijziging</i> Toevoegen van ratten waardoor bijlagen 3.4.4.4 en 3.4.4.5 aan het project worden toegevoegd. De ratten vervangen een deel van de muizen uit bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het betreft een totaal van n=4800 ratten.</p> <p>Het aangevraagde aantal muizen is met hetzelfde aantal verminderd (n=66.200 in plaats van n=71.000).</p> <p>1 Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.1 veranderd van 20000 naar 18000. Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.2 veranderd van 36000 naar 33200.</p>
4	26-03-2020	<i>Melding</i> Het eenmaal operatief verwijderen van een metastase.
5	16-10-2020	<i>Melding</i> Een toevoeging van een Cre recombinase die induceerbaar is door blootstelling aan licht van een specifieke golf lengte.
6	30-09-2020	<i>Melding</i> Verlenging van de looptijd door COVID-19. Hierdoor is de looptijd van de vergunning langer dan 5 jaar.
7	25-11-2020	<i>Melding</i> Het verschuiven van aantallen dieren tussen bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het totale aantal dieren over de gehele vergunning blijft hiermee hetzelfde. Het ongerief zal lager worden.
8	12-03-2021	<i>Melding</i> Het doel van deze bijlage is om middels transplantatiemodellen in ratten oncologische onderzoeksvragen te beantwoorden.
9	27-01-2022	<p><i>Melding</i> De reden voor deze melding is dat de genotypering van deze ratten na meerdere pogingen niet gelukt is. Het is ondanks grondig uitzoekwerk niet gelukt om de oorzaak van de problemen te achterhalen. In 12 jaar tijd is zo iets nog nooit eerder gebeurd. We zullen eerst verder gaan uitzoeken wat er speelt. Het plan van aanpak is: Nieuw weefsel dat over is uit een ander experiment, een nieuwe kit voor DNA extractie, het zorgvuldig nalopen van alle stappen en het meten van de DNA kwaliteit en kwantiteit dmv nanodrop. Pas als alles werkt, zullen we de nieuwe DAT oorknipjes weer gaan opwerken voor genotypering. De tekst die we in het project (de DAP) zullen opnemen is de volgende: Indien door isolatie-technische problemen geen goede genotypering kan worden gedaan op oorweefsel dat bij identificatie van de dieren beschikbaar kwam zal er – in overleg met de IvD – een herknip plaatsvinden ter verkrijging van oorweefsel voor een nieuwe poging tot genotypering. Dit is essentieel want zonder genotypering is het niet mogelijk de geplande experimenten in te zetten.</p>

Pagina: 3

 Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Highlight Datum: 14-7-2022 11:01:52
klopt dit? want als je hier 4000 bij optelt kom ik nit op 32000 ;)
Moet dit geen 28000 zijn?

 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 15-7-2022 10:55:21
Er is verschoven in het aantal dieren (4800 ratten ipv muizen).
20.000-18.000 = 2.000
36.000-33.200 = 2.800
2.000+2.800 = 4.800

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue			
	Muizen (Mus musculus)	28.000 / 32.000	5,0% Ernstig 15,0% Matig 80,0% Licht
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification			
	Muizen (Mus musculus)	23.200	5,0% Ernstig 25,0% Matig 70,0% Licht
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice			
	Muizen (Mus musculus)	15.000	100,0% Matig

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>Aanvullend citaat C1: Wijziging juni 2022 Deze wijziging betreft het toevoegen van 4.000 dieren aan appendix 1 van de aanvraag (Het totale aantal dieren stijgt daarmee van 28.000 naar 32.000). Dit is een gevolg van het feit dat er meer onderzoek is gedaan waarbij (humaan) tumormateriaal is geïmplanterd dan werd verwacht ten tijde van de originele aanvraag (2017). Ook bij de vorige wijziging was dit al aan de orde. De gevraagde extra dieren zullen worden gebruikt voor doelstellingen die naadloos passen binnen dit project en de betreffende bijlage. De huidige vergunning loopt tot halverwege 2023. De aanvrager werkt op dit moment aan een vervolgaanvraag voor deze vergunning.</p> <p>Aanvullend citaat C13: Het aantal dieren dat een humaan eindpunt bereikt zal als gevolg van de wijziging van juni 2022 met ca. 2000 toenemen (50% van 4000 dieren). Voor het overige gelden alle observaties in de oorspronkelijke tekst van C13 in dit advies.</p>
------------------	--

Ethische afweging van de DEC:

Citaat D:

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 gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. [Wijziging:] Idem.

2.

Voor de meeste dieren vindt een lichte of matige aantasting van welzijn en integriteit plaats (beschreven in C9 tot C20). 4,5% van de dieren ondervindt ernstig ongerief. 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.

Doel van het project is het ontwikkelen, karakteriseren en bestuderen van muismodellen voor kanker. Dit kan onder andere leiden tot het vinden van "kwetsbare punten" van de tumor waarop mogelijk therapeutisch of preventief kan worden ingegrepen. Uiteindelijk kan dit bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde preventieve en therapeutische interventies bij kanker. Er is dringend behoefte aan nieuwe preventieve en therapeutische benaderingen voor kanker die in combinatie met andere therapieën kunnen worden ingezet om zo de kansen op genezing, of het onder controle houden van de ziekte, te vergroten. Op termijn is het onderzoek daarmee ook voor patiënten en voor de samenleving van belang, omdat het kan bijdragen aan een verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van veel mensen. De DEC acht het doel van het onderzoek om deze redenen van groot belang.

3.

De DEC is overtuigd van het grote belang van de doelstelling van dit project. De commissie is daarnaast overtuigd van de kwaliteit van het onderzoek van de aanvrager. Dit onderzoek is ingebed in een gerenommeerd instituut dat over alle noodzakelijke voorzieningen beschikt. 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 hierboven geschetste grote belang van de

	<p>doelstelling 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 het onderzoek op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan. De gevraagde wijziging heeft geen wezenlijke invloed op deze afweging. [Wijziging:] Ook na de verhoging van het aantal dieren in appendix 1 met 4000, blijft de commissie van oordeel dat het hierboven geschetste grote belang van de doelstelling de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. De verwachte nadelig gevolgen voor deze 4000 dieren zijn vergelijkbaar met die voor de dieren die al vergund waren.</p> <p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
--	---

4 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
In uw advies is navolgbaar weergegeven waar de wijziging betrekking op heeft en wat uw beoordeling en afweging is.	

5 Inhoudelijke beoordeling

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice	Ja	volgens de richtlijn.

6 Samenvatting

5.2 lid 1



2

De aanvrager vraagt in dit wijzigingsverzoek om een wijziging van het aantal muizen in bijlage 3.4.4.1. Het aantal zal hierbij verhoogd worden met 4.000 dieren, waardoor het totaal aantal dieren voor deze bijlage uitkomt op 32.000. De reden hiervoor is dat in de afgelopen jaren het onderzoek dat is uitgevoerd onder de originele vergunning is uitgebreid door het aansluiten van een andere onderzoeksgroep en het toewijzen van een beurs. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd en **5.2 lid 1**

7 Voorstel besluit incl. voorstel aeldiaheidsduur van de vergunning

5.2 lid 1

Beoordeling achteraf


In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.


8 Concept beschikking voor akkoord CCD

Pagina: 7

 Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Highlight Datum: 14-7-2022 11:05:47
de projectaanvraag (niet alleen het PV)

 Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Sticky Note Datum: 14-7-2022 11:14:16
5.2 lid1



 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 15-7-2022 10:49:24
Er is een termijnverlenging voor COVID afgegeven (melding 6)



Advies aan CCD

Datum 13 juli 2022

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20172464-10

Instelling: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Onderzoeker: **5.1 lid2e**

Project: Development and characterization of new mouse models of cancer

Betreft: Wijziging

Categorieën: Fundamenteel onderzoek

1

Voor aanvraag AVD3010020172464 is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD3010020172464-10.

Proces	De volgende vraag is gesteld aan de aanvrager. Vraag over de bijlage dierproeven: In de bijlage 3.4.4.1 beschrijft u onder 'K. Classification of severity of procedures' de percentages van ongerief dat de dieren zullen ondergaan. In de tekst vermeldt u de aantallen zoals genoemd in de oorspronkelijke aanvraag. Kunt u deze aantallen actualiseren en in lijn brengen met de gevraagde aantallen dieren?
Inhoud wijziging	De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.
Reden wijziging	Citaat: We are submitting this amendment to increase the total amount of mice on this Appendix with 4000 mice; increasing the amount from 28.000 to 32.000 mice. It has become apparent, that more research has been performed under this appendix in recent years. First, a new research group has been appointed to the NKI. After the expiration of their own CCD license in 2021, this group mainly conducted their experimental animal research under Appendix 1. Second, a large grant was allocated to the NKI, which resulted in the validation of more human tumor material under this appendix. The question and purpose of this appendix remain the same. The discomfort is unchanged.

2

Ingediende meldingen en wijzigingen

Nr.	Datum	Omschrijving
1	23-11-2017	<i>Melding</i> De carcinogen-induced models waren ondergebracht bij de somatische modellen (Somatic models) Bij de melding een aparte melding gemaakt van deze modellen in de appendices.
10	31-05-2022	<i>Wijziging</i> De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.
2	27-07-2018	<i>Melding</i> Toegevoegd bij "Development of GEMMs": "Some mice will undergo pregnancy in order to accelerate (mammary) tumor formation through hormonal changes, leading to tumors at an earlier age. Offspring of these mice will be registered as 'Breeding without discomfort' and used for further breeding or experiments if possible

3	31-08-2018	<p><i>Wijziging</i> Toevoegen van ratten waardoor bijlagen 3.4.4.4 en 3.4.4.5 aan het project worden toegevoegd. De ratten vervangen een deel van de muizen uit bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het betreft een totaal van n=4800 ratten.</p> <p>Het aangevraagde aantal muizen is met hetzelfde aantal verminderd (n=66.200 in plaats van n=71.000).</p> <p>Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.1 veranderd van 20000 naar 18000. Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.2 veranderd van 36000 naar 33200.</p>
4	26-03-2020	<p><i>Melding</i> Het eenmaal operatief verwijderen van een metastase.</p>
5	16-10-2020	<p><i>Melding</i> Een toevoeging van een Cre recombinase die induceerbaar is door blootstelling aan licht van een specifieke golflengte.</p>
6	30-09-2020	<p><i>Melding</i> Verlenging van de looptijd door COVID-19. Hierdoor is de looptijd van de vergunning langer dan 5 jaar.</p>
7	25-11-2020	<p><i>Melding</i> Het verschuiven van aantallen dieren tussen bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het totale aantal dieren over de gehele vergunning blijft hiermee hetzelfde. Het ongerief zal lager worden.</p>
8	12-03-2021	<p><i>Melding</i> Het doel van deze bijlage is om middels transplantatiemodellen in ratten oncologische onderzoeksvragen te beantwoorden.</p>
9	27-01-2022	<p><i>Melding</i> De reden voor deze melding is dat de genotypering van deze ratten na meerdere pogingen niet gelukt is. Het is ondanks grondig uitzoekwerk niet gelukt om de oorzaak van de problemen te achterhalen. In 12 jaar tijd is zoiets nog nooit eerder gebeurd. We zullen eerst verder gaan uitzoeken wat er speelt. Het plan van aanpak is: Nieuw weefsel dat over is uit een ander experiment, een nieuwe kit voor DNA extractie, het zorgvuldig nalopen van alle stappen en het meten van de DNA kwaliteit en kwantiteit dmv nanodrop. Pas als alles werkt, zullen we de nieuwe DAT oorknipjes weer gaan opwerken voor genotypering. De tekst die we in het project (de DAP) zullen opnemen is de volgende: Indien door isolatie-technische problemen geen goede genotypering kan worden gedaan op oorweefsel dat bij identificatie van de dieren beschikbaar kwam zal er – in overleg met de IvD – een herknip plaatsvinden ter verkrijging van oorweefsel voor een nieuwe poging tot genotypering. Dit is essentieel want zonder genotypering is het niet mogelijk de geplande experimenten in te zetten.</p>

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue			
	Muizen (Mus musculus)	28.000 / 32.000	5,0% Ernstig 15,0% Matig 80,0% Licht
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification			
	Muizen (Mus musculus)	23.200	5,0% Ernstig 25,0% Matig 70,0% Licht
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice			
	Muizen (Mus musculus)	15.000	100,0% Matig

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>Aanvullend citaat C1: Wijziging juni 2022 Deze wijziging betreft het toevoegen van 4.000 dieren aan appendix 1 van de aanvraag (Het totale aantal dieren stijgt daarmee van 28.000 naar 32.000). Dit is een gevolg van het feit dat er meer onderzoek is gedaan waarbij (humaan) tumormateriaal is geïmplanteerd dan werd verwacht ten tijde van de originele aanvraag (2017). Ook bij de vorige wijziging was dit al aan de orde. De gevraagde extra dieren zullen worden gebruikt voor doelstellingen die naadloos passen binnen dit project en de betreffende bijlage. De huidige vergunning loopt tot halverwege 2023. De aanvrager werkt op dit moment aan een vervolgaanvraag voor deze vergunning.</p> <p>Aanvullend citaat C13: Het aantal dieren dat een humaan eindpunt bereikt zal als gevolg van de wijziging van juni 2022 met ca. 2000 toenemen (50% van 4000 dieren). Voor het overige gelden alle observaties in de oorspronkelijke tekst van C13 in dit advies.</p>
------------------	---

Ethische afweging van de DEC:

Citaat D:

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 gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. [Wijziging:] Idem.

2.

Voor de meeste dieren vindt een lichte of matige aantasting van welzijn en integriteit plaats (beschreven in C9 tot C20). 4,5% van de dieren ondervindt ernstig ongerief. 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.

Doel van het project is het ontwikkelen, karakteriseren en bestuderen van muismodellen voor kanker. Dit kan onder andere leiden tot het vinden van "kwetsbare punten" van de tumor waarop mogelijk therapeutisch of preventief kan worden ingegrepen. Uiteindelijk kan dit bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde preventieve en therapeutische interventies bij kanker. Er is dringend behoefte aan nieuwe preventieve en therapeutische benaderingen voor kanker die in combinatie met andere therapieën kunnen worden ingezet om zo de kansen op genezing, of het onder controle houden van de ziekte, te vergroten. Op termijn is het onderzoek daarmee ook voor patiënten en voor de samenleving van belang, omdat het kan bijdragen aan een verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van veel mensen. De DEC acht het doel van het onderzoek om deze redenen van groot belang.

3.

De DEC is overtuigd van het grote belang van de doelstelling van dit project. De commissie is daarnaast overtuigd van de kwaliteit van het onderzoek van de aanvrager. Dit onderzoek is ingebed in een gerenommeerd instituut dat over alle noodzakelijke voorzieningen beschikt. 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 hierboven geschetste grote belang van de

	<p>doelstelling 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 het onderzoek op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan. De gevraagde wijziging heeft geen wezenlijke invloed op deze afweging. [Wijziging:] Ook na de verhoging van het aantal dieren in appendix 1 met 4000, blijft de commissie van oordeel dat het hierboven geschetste grote belang van de doelstelling de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. De verwachte nadelig gevolgen voor deze 4000 dieren zijn vergelijkbaar met die voor de dieren die al vergund waren.</p> <p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
--	---

4 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
In uw advies is navolgbaar weergegeven waar de wijziging betrekking op heeft en wat uw beoordeling en afweging is.	

5 Inhoudelijke beoordeling

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice	Ja	volgens de richtlijn.

6 Samenvatting

5.2 lid1

De aanvrager vraagt in dit wijzigingsverzoek om een wijziging van het aantal muizen in bijlage 3.4.4.1. Het aantal zal hierbij verhoogd worden met 4.000 dieren, waardoor het totaal aantal dieren voor deze bijlage uitkomt op 32.000. De reden hiervoor is dat in de afgelopen jaren het onderzoek dat is uitgevoerd onder de originele vergunning is uitgebreid door het aansluiten van een andere onderzoeksgroep en het toewijzen van een beurs. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd en 5.2 lid1

7 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD



Advies aan CCD

Datum 15 juli 2022

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20172464-10

Instelling: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Onderzoeker: S. T lid2a

Project: Development and characterization of new mouse models of cancer

Betreft: Wijziging

Categorieën: Fundamenteel onderzoek

1

Voor aanvraag AVD3010020172464 is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD3010020172464-10.

Proces	<p>De volgende vraag is gesteld aan de aanvrager.</p> <p>Vraag over de bijlage dierproeven: In de bijlage 3.4.4.1 beschrijft u onder 'K. Classification of severity of procedures' de percentages van ongerief dat de dieren zullen ondergaan. In de tekst vermeldt u de aantallen zoals genoemd in de oorspronkelijke aanvraag. Kunt u deze aantallen actualiseren en in lijn brengen met de gevraagde aantallen dieren?</p>
Inhoud wijziging	<p>Dit betreft de onderhavige aanvraag. De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.</p>
Reden wijziging	<p>Citaat:</p> <p>We are submitting this amendment to increase the total amount of mice on this Appendix with 4000 mice; increasing the amount from 28.000 to 32.000 mice.</p> <p>It has become apparent, that more research has been performed under this appendix in recent years.</p> <p>First, a new research group has been appointed to the NKI. After the expiration of their own CCD license in 2021, this group mainly conducted their experimental animal research under Appendix 1. Second, a large grant was allocated to the NKI, which resulted in the validation of more human tumor material under this appendix.</p> <p>The question and purpose of this appendix remain the same. The discomfort is unchanged.</p>

2

Ingediende meldingen en wijzigingen

Nr.	Datum	Omschrijving
01	23-11-2017	<i>Melding</i> De carcinogen-induced modellen waren ondergebracht bij de somatische modellen (Somatic models) Bij de melding een aparte melding gemaakt van deze modellen in de appendices.
02	27-07-2018	<i>Melding</i> Toegevoegd bij "Development of GEMMs": "Some mice will undergo pregnancy in order to accelerate (mammary) tumor formation through hormonal changes, leading to tumors at an earlier age. Offspring of these mice will be registered as 'Breeding without discomfort' and used for further breeding or experiments if possible

03	31-08-2018	<p><i>Wijziging</i> Toevoegen van ratten waardoor bijlagen 3.4.4.4 en 3.4.4.5 aan het project worden toegevoegd. De ratten vervangen een deel van de muizen uit bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het betreft een totaal van n=4800 ratten.</p> <p>Het aangevraagde aantal muizen is met hetzelfde aantal verminderd (n=66.200 in plaats van n=71.000).</p> <p>Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.1 veranderd van 20000 naar 18000. Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.2 veranderd van 36000 naar 33200.</p>
04	26-03-2020	<i>Melding</i> Het eenmaal operatief verwijderen van een metastase.
05	16-10-2020	<i>Melding</i> Een toevoeging van een Cre recombinase die induceerbaar is door blootstelling aan licht van een specifieke golflengte.
06	30-09-2020	<i>Melding</i> Verlenging van de looptijd door COVID-19. Hierdoor is de looptijd van de vergunning langer dan 5 jaar.
07	25-11-2020	<i>Melding</i> Het verschuiven van aantallen dieren tussen bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het totale aantal dieren over de gehele vergunning blijft hiermee hetzelfde. Het ongerief zal lager worden.
08	12-03-2021	<i>Melding</i> Het doel van deze bijlage is om middels transplantatiemodellen in ratten oncologische onderzoeksvragen te beantwoorden.
09	27-01-2022	<p><i>Melding</i> De reden voor deze melding is dat de genotypering van deze ratten na meerdere pogingen niet gelukt is. Het is ondanks grondig uitzoekwerk niet gelukt om de oorzaak van de problemen te achterhalen. In 12 jaar tijd is zoiets nog nooit eerder gebeurd. We zullen eerst verder gaan uitzoeken wat er speelt. Het plan van aanpak is: Nieuw weefsel dat over is uit een ander experiment, een nieuwe kit voor DNA extractie, het zorgvuldig nalopen van alle stappen en het meten van de DNA kwaliteit en kwantiteit dmv nanodrop. Pas als alles werkt, zullen we de nieuwe DAT oorknipjes weer gaan opwerken voor genotypering. De tekst die we in het project (de DAP) zullen opnemen is de volgende: Indien door isolatie-technische problemen geen goede genotypering kan worden gedaan op oorweefsel dat bij identificatie van de dieren beschikbaar kwam zal er – in overleg met de IvD – een herknip plaatsvinden ter verkrijging van oorweefsel voor een nieuwe poging tot genotypering. Dit is essentieel want zonder genotypering is het niet mogelijk de geplande experimenten in te zetten.</p>
10	31-05-2022	<i>Wijziging</i> De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue			
	Muizen (Mus musculus)	28.000 / 32.000	5,0% Ernstig 15,0% Matig 80,0% Licht
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification			
	Muizen (Mus musculus)	23.200	5,0% Ernstig 25,0% Matig 70,0% Licht
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice			
	Muizen (Mus musculus)	15.000	100,0% Matig

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>Aanvullend citaat C1: Wijziging juni 2022 Deze wijziging betreft het toevoegen van 4.000 dieren aan appendix 1 van de aanvraag (Het totale aantal dieren stijgt daarmee van 28.000 naar 32.000). Dit is een gevolg van het feit dat er meer onderzoek is gedaan waarbij (humaan) tumormateriaal is geïmplaneerd dan werd verwacht ten tijde van de originele aanvraag (2017). Ook bij de vorige wijziging was dit al aan de orde. De gevraagde extra dieren zullen worden gebruikt voor doelstellingen die naadloos passen binnen dit project en de betreffende bijlage. De huidige vergunning loopt tot halverwege 2023. De aanvrager werkt op dit moment aan een vervolgaanvraag voor deze vergunning.</p> <p>Aanvullend citaat C13: Het aantal dieren dat een humaan eindpunt bereikt zal als gevolg van de wijziging van juni 2022 met ca. 2000 toenemen (50% van 4000 dieren). Voor het overige gelden alle observaties in de oorspronkelijke tekst van C13 in dit advies.</p>
------------------	--

Ethische afweging van de DEC:

Citaat D:

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 gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. [Wijziging:] Idem.

2.

Voor de meeste dieren vindt een lichte of matige aantasting van welzijn en integriteit plaats (beschreven in C9 tot C20). 4,5% van de dieren ondervindt ernstig ongerief. 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.

Doel van het project is het ontwikkelen, karakteriseren en bestuderen van muismodellen voor kanker. Dit kan onder andere leiden tot het vinden van "kwetsbare punten" van de tumor waarop mogelijk therapeutisch of preventief kan worden ingegrepen. Uiteindelijk kan dit bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde preventieve en therapeutische interventies bij kanker. Er is dringend behoefte aan nieuwe preventieve en therapeutische benaderingen voor kanker die in combinatie met andere therapieën kunnen worden ingezet om zo de kansen op genezing, of het onder controle houden van de ziekte, te vergroten. Op termijn is het onderzoek daarmee ook voor patiënten en voor de samenleving van belang, omdat het kan bijdragen aan een verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van veel mensen. De DEC acht het doel van het onderzoek om deze redenen van groot belang.

3.

De DEC is overtuigd van het grote belang van de doelstelling van dit project. De commissie is daarnaast overtuigd van de kwaliteit van het onderzoek van de aanvrager. Dit onderzoek is ingebed in een gerenommeerd instituut dat over alle noodzakelijke voorzieningen beschikt. 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 hierboven geschetste grote belang van de

	<p>doelstelling 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 het onderzoek op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan. De gevraagde wijziging heeft geen wezenlijke invloed op deze afweging. [Wijziging:] Ook na de verhoging van het aantal dieren in appendix 1 met 4000, blijft de commissie van oordeel dat het hierboven geschetste grote belang van de doelstelling de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. De verwachte nadelig gevolgen voor deze 4000 dieren zijn vergelijkbaar met die voor de dieren die al vergund waren.</p> <p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
--	---

4 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
In uw advies is navolgbaar weergegeven waar de wijziging betrekking op heeft en wat uw beoordeling en afweging is.	

5 Inhoudelijke beoordeling

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice	Ja	volgens de richtlijn.

6 Samenvatting

5.2 lid1

De aanvrager vraagt in dit wijzigingsverzoek om een wijziging van het aantal muizen in bijlage 3.4.4.1. Het aantal zal hierbij verhoogd worden met 4.000 dieren, waardoor het totaal aantal dieren voor deze bijlage uitkomt op 32.000. De reden hiervoor is dat in de afgelopen jaren het onderzoek dat is uitgevoerd onder de originele vergunning is uitgebreid door het aansluiten van een andere onderzoeksgroep en het toewijzen van een beurs. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd en 5.2 lid1

7 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD



Advies aan CCD

Datum 26 juli 2022

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD20172464-10

Instelling: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Onderzoeker: 5.1 lid2a

Project: Development and characterization of new mouse models of cancer

Betreft: Wijziging

Categorieën: Fundamenteel onderzoek

1

Voor aanvraag AVD3010020172464 is een wijzigingsaanvraag ingediend. Deze is geregistreerd als AVD3010020172464-10.

Proces	De volgende vraag is gesteld aan de aanvrager. Vraag over de bijlage dierproeven: In de bijlage 3.4.4.1 beschrijft u onder 'K. Classification of severity of procedures' de percentages van ongerief dat de dieren zullen ondergaan. In de tekst vermeldt u de aantallen zoals genoemd in de oorspronkelijke aanvraag. Kunt u deze aantallen actualiseren en in lijn brengen met de gevraagde aantallen dieren?
Inhoud wijziging	Dit betreft de onderhavige aanvraag. De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.
Reden wijziging	Citaat: We are submitting this amendment to increase the total amount of mice on this Appendix with 4000 mice; increasing the amount from 28.000 to 32.000 mice. It has become apparent, that more research has been performed under this appendix in recent years. First, a new research group has been appointed to the NKI. After the expiration of their own CCD license in 2021, this group mainly conducted their experimental animal research under Appendix 1. Second, a large grant was allocated to the NKI, which resulted in the validation of more human tumor material under this appendix. The question and purpose of this appendix remain the same. The discomfort is unchanged.

2

Ingediende meldingen en wijzigingen

Nr.	Datum	Omschrijving
01	23-11-2017	<i>Melding</i> De carcinogen-induced modellen waren ondergebracht bij de somatische modellen (Somatic models) Bij de melding een aparte melding gemaakt van deze modellen in de appendices.
02	27-07-2018	<i>Melding</i> Toegevoegd bij "Development of GEMMs": "Some mice will undergo pregnancy in order to accelerate (mammary) tumor formation through hormonal changes, leading to tumors at an earlier age. Offspring of these mice will be registered as 'Breeding without discomfort' and used for further breeding or experiments if possible

03	31-08-2018	<p><i>Wijziging</i> Toevoegen van ratten waardoor bijlagen 3.4.4.4 en 3.4.4.5 aan het project worden toegevoegd. De ratten vervangen een deel van de muizen uit bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het betreft een totaal van n=4800 ratten.</p> <p>Het aangevraagde aantal muizen is met hetzelfde aantal verminderd (n=66.200 in plaats van n=71.000).</p> <p>Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.1 veranderd van 20000 naar 18000. Het aantal muizen is hier in bijlage 3.4.4.2 veranderd van 36000 naar 33200.</p>
04	26-03-2020	<p><i>Melding</i> Het eenmaal operatief verwijderen van een metastase.</p>
05	16-10-2020	<p><i>Melding</i> Een toevoeging van een Cre recombinase die induceerbaar is door blootstelling aan licht van een specifieke golflengte.</p>
06	30-09-2020	<p><i>Melding</i> Verlenging van de looptijd door COVID-19. Hierdoor is de looptijd van de vergunning langer dan 5 jaar.</p>
07	25-11-2020	<p><i>Melding</i> Het verschuiven van aantallen dieren tussen bijlage 3.4.4.1 en 3.4.4.2. Het totale aantal dieren over de gehele vergunning blijft hiermee hetzelfde. Het ongerief zal lager worden.</p>
08	12-03-2021	<p><i>Melding</i> Het doel van deze bijlage is om middels transplantatiemodellen in ratten oncologische onderzoeksvragen te beantwoorden.</p>
09	27-01-2022	<p><i>Melding</i> De reden voor deze melding is dat de genotypering van deze ratten na meerdere pogingen niet gelukt is. Het is ondanks grondig uitzoekwerk niet gelukt om de oorzaak van de problemen te achterhalen. In 12 jaar tijd is zoiets nog nooit eerder gebeurd. We zullen eerst verder gaan uitzoeken wat er speelt. Het plan van aanpak is: Nieuw weefsel dat over is uit een ander experiment, een nieuwe kit voor DNA extractie, het zorgvuldig nalopen van alle stappen en het meten van de DNA kwaliteit en kwantiteit dmv nanodrop. Pas als alles werkt, zullen we de nieuwe DAT oorknipjes weer gaan opwerken voor genotypering. De tekst die we in het project (de DAP) zullen opnemen is de volgende: Indien door isolatie-technische problemen geen goede genotypering kan worden gedaan op oorweefsel dat bij identificatie van de dieren beschikbaar kwam zal er – in overleg met de IvD – een herknip plaatsvinden ter verkrijging van oorweefsel voor een nieuwe poging tot genotypering. Dit is essentieel want zonder genotypering is het niet mogelijk de geplande experimenten in te zetten.</p>
10	31-05-2022	<p><i>Wijziging</i> De aanvrager vraagt 4.000 muizen extra aan binnen bijlage 3.4.4.1, waardoor het totaal aantal muizen op 32.000 uitkomt.</p>

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue			
	Muizen (Mus musculus)	28.000 / 32.000	5,0% Ernstig 15,0% Matig 80,0% Licht
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification			
	Muizen (Mus musculus)	23.200	5,0% Ernstig 25,0% Matig 70,0% Licht
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice			
	Muizen (Mus musculus)	15.000	100,0% Matig

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3

Beoordeling wijziging door DEC

DECadvies	<p>Aanvullend citaat C1: Wijziging juni 2022 Deze wijziging betreft het toevoegen van 4.000 dieren aan appendix 1 van de aanvraag (Het totale aantal dieren stijgt daarmee van 28.000 naar 32.000). Dit is een gevolg van het feit dat er meer onderzoek is gedaan waarbij (humaan) tumormateriaal is geïmplaneerd dan werd verwacht ten tijde van de originele aanvraag (2017). Ook bij de vorige wijziging was dit al aan de orde. De gevraagde extra dieren zullen worden gebruikt voor doelstellingen die naadloos passen binnen dit project en de betreffende bijlage. De huidige vergunning loopt tot halverwege 2023. De aanvrager werkt op dit moment aan een vervolgaanvraag voor deze vergunning.</p> <p>Aanvullend citaat C13: Het aantal dieren dat een humaan eindpunt bereikt zal als gevolg van de wijziging van juni 2022 met ca. 2000 toenemen (50% van 4000 dieren). Voor het overige gelden alle observaties in de oorspronkelijke tekst van C13 in dit advies.</p>
------------------	--

Ethische afweging van de DEC:

Citaat D:

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 gevraagde wijziging heeft hierop geen invloed. [Wijziging:] Idem.

2.

Voor de meeste dieren vindt een lichte of matige aantasting van welzijn en integriteit plaats (beschreven in C9 tot C20). 4,5% van de dieren ondervindt ernstig ongerief. 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.

Doel van het project is het ontwikkelen, karakteriseren en bestuderen van muismodellen voor kanker. Dit kan onder andere leiden tot het vinden van "kwetsbare punten" van de tumor waarop mogelijk therapeutisch of preventief kan worden ingegrepen. Uiteindelijk kan dit bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe en verbeterde preventieve en therapeutische interventies bij kanker. Er is dringend behoefte aan nieuwe preventieve en therapeutische benaderingen voor kanker die in combinatie met andere therapieën kunnen worden ingezet om zo de kansen op genezing, of het onder controle houden van de ziekte, te vergroten. Op termijn is het onderzoek daarmee ook voor patiënten en voor de samenleving van belang, omdat het kan bijdragen aan een verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven van veel mensen. De DEC acht het doel van het onderzoek om deze redenen van groot belang.

3.

De DEC is overtuigd van het grote belang van de doelstelling van dit project. De commissie is daarnaast overtuigd van de kwaliteit van het onderzoek van de aanvrager. Dit onderzoek is ingebed in een gerenommeerd instituut dat over alle noodzakelijke voorzieningen beschikt. 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 hierboven geschetste grote belang van de

	<p>doelstelling 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 het onderzoek op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan. De gevraagde wijziging heeft geen wezenlijke invloed op deze afweging. [Wijziging:] Ook na de verhoging van het aantal dieren in appendix 1 met 4000, blijft de commissie van oordeel dat het hierboven geschetste grote belang van de doelstelling de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. De verwachte nadelig gevolgen voor deze 4000 dieren zijn vergelijkbaar met die voor de dieren die al vergund waren.</p> <p>Het DEC advies is Verlenen onder voorwaarden</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
--	---

4 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
In uw advies is navolgbaar weergegeven waar de wijziging betrekking op heeft en wat uw beoordeling en afweging is.	

5 Inhoudelijke beoordeling

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification	Ja	volgens de richtlijn.
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice	Ja	volgens de richtlijn.

6 Samenvatting

5.2 lid1

De aanvrager vraagt in dit wijzigingsverzoek om een wijziging van het aantal muizen in bijlage 3.4.4.1. Het aantal zal hierbij verhoogd worden met 4.000 dieren, waardoor het totaal aantal dieren voor deze bijlage uitkomt op 32.000. De reden hiervoor is dat in de afgelopen jaren het onderzoek dat is uitgevoerd onder de originele vergunning is uitgebreid door het aansluiten van een andere onderzoeksgroep en het toewijzen van een beurs. De DEC vindt dit voldoende onderbouwd en 5.2 lid1

7 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project
- 1.2 Looptijd van het project
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5)

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- In de westerse wereld is kanker de voornaamste doodsoorzaak en de incidentie van kanker neemt elk jaar toe (in Nederland 108.402 gevallen in 2016). Kanker ontstaat wanneer cellen zich ongebreideld vermeerderen en uitzaaien naar andere locaties in het lichaam. Dit is een gevolg van beschadigingen in een aantal genen die normaal het proces van celvermeerdering streng controleren, de z.g. 'oncogenen' en 'tumorsuppressorgenen'.
- Met nieuwe technieken zijn de laatste jaren veel van deze 'kankergenen' ontdekt en is veel geleerd over hun werkingsmechanisme. In deze studies is duidelijk geworden dat het gedrag van een kankercel in grote mate wordt bepaald door het omringende weefsel (de "micro-omgeving" van de tumor),

de voorziening van voedingsstoffen en zuurstof (de aanmaak van nieuwe bloedvaten), en het immuunsysteem. Om deze factoren te kunnen bestuderen, moet het proces van tumorontwikkeling bestudeerd worden in een levend organisme.

In dit project zullen we muismodellen voor kanker ontwikkelen en karakteriseren.

Twee soorten muismodellen worden in dit project gemaakt en bestudeerd:

1. Transplantatiemodellen: tumorcellen of cellen met mogelijk tumorigene eigenschappen worden geïmplant in recipiënte muizen of ratten.
2. Spontane modellen: d.m.v. genetische modificatie ontstaan tumoren uit weefsel van het dier zelf zodat tumor-organisme interacties kunnen worden bestudeerd binnen één organisme.

Met deze diersmodellen kunnen vragen beantwoord worden met betrekking tot kanker bij mensen, over de biologie van kanker, over de genen die bij kanker een rol spelen, over mogelijke behandelingen, over andere factoren (bv voeding, dag/nacht ritme, virussen, carcinogene stoffen) die van invloed zijn op de ontwikkeling en uitgroei van kanker, over genetische factoren, over methoden om voorspellingen te doen over de ontwikkeling en de behandeling van kanker en over de aanpassingen van kankercellen aan hun omgeving.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Wetenschappelijk

Dit project verschaft nieuwe inzichten in het ontstaan en het beloop van kanker in een levend organisme waar de micro-omgeving, het metabolisme en het immuunsysteem de gevolgen van beschadigingen in oncogenen en tumorsuppressorgenen mede bepalen.

Diersmodellen worden ontwikkeld die het proces van tumorontwikkeling bij de mens nauwkeurig nabootsen en waarmee nieuwe preventie- en interventiestrategieën kunnen worden ontdekt en getest.

Maatschappelijk

Kanker is in Nederland doodsoorzaak nummer 1. Behandel mogelijkheden hebben vaak ernstige bijwerkingen die de kwaliteit van leven aantasten. Nieuwe therapeutische interventies zijn dus zeer noodzakelijk. Dit project zal bijdragen aan verbetering van strategieën om (uitgezaaide) kanker effectief te bestrijden en preventieprotocollen te ontwikkelen teneinde de incidentie van nieuwe kankergevallen te verminderen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Kanker bij de mens zal worden nagebootst in muizen en ratten. De genen die kanker veroorzaken in mens en dier zijn vrijwel identiek. Muizen en ratten hebben een korte generatietijd en kunnen onder gecontroleerde omstandigheden worden gehuisvest. Technieken van genetische modificatie, noodzakelijk voor experimenteel kankeronderzoek, zijn voor muizen zeer sterk ontwikkeld en tot op zekere hoogte ook voor ratten.

Gedurende 5 jaar zullen t.b.v. dit project 70.200 muizen en 4.800 ratten worden gebruikt.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Dieren in dit project zullen ongerief ondervinden als gevolg van:

1. Genotypering: een staart-, oor- of teenknip is noodzakelijk.
2. Transplantatie: tumorcellen worden ingebracht d.m.v. injectie, orale toediening of via een chirurgische ingreep.
3. Het toedienen van reagentia (chemicaliën, virussen, antilichamen, immuuncellen, DNA) die tumorgroei beïnvloeden.

4. Tumorgroei: oppervlakkig groeiende tumoren zullen weinig last veroorzaken, maar tumoren in organen kunnen ongerief veroorzaken.
5. Het volgen van tumorgroei d.m.v. MRI, CT, PET, etc.
6. Pijn: hiervoor wordt anesthesie en/of pijnbestrijding toegepast.
7. Bestraling: teneinde het immuun systeem te verzwakken.
8. Aangepast dieet of dag/nachtritme.
9. Solitaire huisvesting

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De mate van ongerief in dit project is als volgt verdeeld:

Muizen
ernstig: 4%
matig: 38%
licht: 58%

Ratten
ernstig: 10%
matig: 45%
licht: 45%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren worden na afloop van het experiment geëuthanaseerd en macro- en microscopisch nauwkeurig onderzocht.

4 Drie V's

4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Bij tumorgroei zijn niet alleen tumor-intrinsieke beschadigingen in het erfelijk materiaal van een cel belangrijk, maar ook interacties met de omgeving waarin cellen zich vermeerderen. Een getrouwe nabootsing van kanker bij de mens vereist een diermodel waarin eigenschappen van het organisme (het immuunsysteem, de bloedvoorziening, het metabolisme en de micro-omgeving) het gedrag van tumorcellen beïnvloeden. Gezien de grote overeenkomst met de mens en de mogelijkheid van genetische modificatie zijn muizen en ratten zeer geschikt voor kankeronderzoek.

Tumor-intrinsieke parameters, die niet *per se* beïnvloed worden door eigenschappen van het organisme worden in celkweeksystemen bestudeerd.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voor elk model en elke vraagstelling wordt een inschatting gemaakt van het minimaal aantal benodigde dieren voor een statistisch-betrouwbaar resultaat. Bij de keuze van modellen wordt gelet op het aantal benodigde dieren en bij gelijke wetenschappelijke waarde wordt gekozen voor het model waarbij zo weinig mogelijk dieren worden gebruikt.

B.v., voor een spontaan tumor model met een combinatie van genetische veranderingen zijn vaak veel dieren nodig. Echter, in vervolg experimenten kunnen tumoren getransplanteerd worden met behoud van tumor-specifieke eigenschappen. Dit vermindert de variatie tussen dieren binnen een experiment waardoor het aantal benodigde dieren wordt verminderd.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar

Vanwege de genetische overeenkomst met de mens, de korte generatietijd, de gecontroleerde huisvesting en de mogelijkheid van genetische modificatie is de muis het meest gebruikte proefdiermodel voor kanker. In

waaronder de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

sommige gevallen is de rat een nog beter model. De doelstelling van dit project is om het proces van tumorgenese bij de mens zo nauwkeurig mogelijk na te bootsen in een proefdier. De ontwikkelde modellen hebben dan grote voorspellende waarde voor het gedrag van menselijke tumoren o.a. wat betreft uitzaaiende capaciteit en de response op therapeutische interventie.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Alle procedures (zoals injecties, chirurgische ingrepen, beeldvormende technieken, etc.) worden uitgevoerd volgens SOPs, standard operating procedures, die nauwkeurig de procedures omschrijven. Dieren worden wekelijks of tweemaal per week nauwkeurig onderzocht op verschijnselen van ongerief, gepalpeerd wanneer tumorgroei oppervlakkig is (onder de huid), of onderworpen aan een beeldvormende techniek (MRI, PET, CT, etc.) wanneer interne tumorgroei wordt verwacht. In geval van ernstig ongerief wordt de muis uit het experiment genomen en geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van
Leeuwenhoek Ziekenhuis
prof. dr. R. Medema
Postbus 90203
1066 CX AMSTERDAM


**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0800 789 0789
info@zbo-cod.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD3010020172464-10
Bijlagen
3

Datum 26 juli 2022
Betreft Beslissing wijziging projectvergunning Dierproeven

CONCEPT

Geachte prof. dr. Medema ,

Op 31 mei 2022 hebben wij uw aanvraag voor een wijziging van een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development and characterization of new mouse models of cancer" met aanvraagnummer AVD3010020172464, waarop op een vergunning is afgegeven. Uw wijzigingsaanvraag is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD3010020172464-10. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw wijzigingsaanvraag goed. Uit artikel 10a5, tweede 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 1 augustus 2017 tot en met 31 juli 2023.

Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Datum:
26 juli 2022
Aanvraagnummer:
AVD3010020172464-10

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC NKI (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 12 juli 2022. 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.

De vergunde termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat u wegens COVID-19 een termijn van 12 maanden extra aan de vergunning toegekend heeft gekregen.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project moet er een beoordeling plaatsvinden zoals bedoeld in artikel 10a1, eerste lid, onder d en artikel 10a1, derde lid van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

Aanvullende opmerkingen

Één CCD-lid heeft een minderheidsstandpunt ingenomen. Voor dit lid mist de wetenschappelijke onderbouwing voor de toevoeging van 4.000 dieren in de wijzigingsaanvraag, waardoor dit lid de ethische afweging niet kan maken.

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.

Datum:

26 juli 2022

Aanvraagnummer:

AVD3010020172464-10

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 nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

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. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

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 vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



CONCEPT

Projectvergunning

gelet op artikel 10a5, tweede lid van de Wet op de Dierproeven

stemt de Centrale Commissie Dierproeven in met de wijziging van de projectvergunning die op is verleend aan

Naam: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Adres: Postbus 90203

Postcode en plaats: 1066 CX AMSTERDAM

Deelnemersnummer: 30100

Deze wijziging in de projectvergunning voor het tijdvak 1 augustus 2017 tot en met 31 juli 2023, voor het project "Development and characterization of new mouse models of cancer" met aanvraagnummer AVD3010020172464-10, na advies van dierexperimentencommissie DEC NKI. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is 5.1 lid 2e Voor de uitvoering van het project en voor de overeenstemming ervan met de verleende projectvergunning is Instantie voor Dierenwelzijn verantwoordelijk. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een wijzigingsaanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 31 mei 2022
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 3 juli 2017;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 *Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue, zoals ontvangen op 12 juli 2022;*
 - 3.4.4.2 *Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification, zoals ontvangen op 25 november 2020;*
 - 3.4.4.3 *Breeding with discomfort of genetically-modified mice, zoals ontvangen op 17 juli 2017;*
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 12 juli 2022;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 12 juli 2022.

De op verleende vergunning wordt als volgt gewijzigd:

Aanvraagnummer: AVD3010020172464-10

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue			
	Muizen (Mus musculus)	28.000 / 32.000	5,0% Ernstig 15,0% Matig 80,0% Licht
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification			
	Muizen (Mus musculus)	23.200	5,0% Ernstig 25,0% Matig 70,0% Licht
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice			
	Muizen (Mus musculus)	15.000	100,0% Matig

In bovenstaande tabel zijn de aanpassingen voor deze wijziging als volgt weergegeven:

Gegevens zijn gelijk gebleven

Gegevens zijn niet meer van toepassing

Gegevens zijn nieuw

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD.

Aanvraagnummer: AVD3010020172464-10

De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD3010020172464-10

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onvermijdelijk is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd

Aanvraagnummer:

AVD3010020172464-10

voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

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

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

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

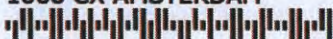
Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, eerste lid onder d en derde lid van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld.



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van
Leeuwenhoek Ziekenhuis
prof. dr. R. Medema
Postbus 90203
1066 CX AMSTERDAM



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0800 789 0789
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD3010020172464-10
Bijlagen
3

Datum 26 juli 2022
Betreft Beslissing wijziging projectvergunning Dierproeven

Geachte prof. dr. Medema ,

Op 31 mei 2022 hebben wij uw aanvraag voor een wijziging van een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development and characterization of new mouse models of cancer" met aanvraagnummer AVD3010020172464, waarop op een vergunning is afgegeven. Uw wijzigingsaanvraag is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD3010020172464-10. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw wijzigingsaanvraag goed. Uit artikel 10a5, tweede 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 1 augustus 2017 tot en met 31 juli 2023.

Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

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

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC NKI (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 12 juli 2022. 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.

De vergunde termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat u wegens COVID-19 een termijn van 12 maanden extra aan de vergunning toegekend heeft gekregen.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project moet er een beoordeling plaatsvinden zoals bedoeld in artikel 10a1, eerste lid, onder d en artikel 10a1, derde lid van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

Aanvullende opmerkingen

Één CCD-lid heeft een minderheidsstandpunt ingenomen. Voor dit lid mist de wetenschappelijke onderbouwing voor de toevoeging van 4.000 dieren in de wijzigingsaanvraag, waardoor dit lid de ethische afweging niet kan maken.

Datum:
26 juli 2022
Aanvraagnummer:
AVD3010020172464-10

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.

Datum:

26 juli 2022

Aanvraagnummer:

AVD3010020172464-10

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 nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

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. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

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 vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2e

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a5, tweede lid van de Wet op de Dierproeven

stemt de Centrale Commissie Dierproeven in met de wijziging van de projectvergunning die op is verleend aan

Naam: Stichting Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Adres: Postbus 90203

Postcode en plaats: 1066 CX AMSTERDAM

Deelnemersnummer: 30100

deze wijziging in de projectvergunning voor het tijdvak 1 augustus 2017 tot en met 31 juli 2023, voor het project "Development and characterization of new mouse models of cancer" met aanvraagnummer AVD3010020172464-10, na advies van dierexperimentencommissie DEC NKI. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is **5.1 lid2e** Voor de uitvoering van het project en voor de overeenstemming ervan met de verleende projectvergunning is Instantie voor Dierenwelzijn verantwoordelijk. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een wijzigingsaanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 31 mei 2022
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 3 juli 2017;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 *Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue, zoals ontvangen op 12 juli 2022;*
 - 3.4.4.2 *Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification, zoals ontvangen op 25 november 2020;*
 - 3.4.4.3 *Breeding with discomfort of genetically-modified mice, zoals ontvangen op 17 juli 2017;*
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 12 juli 2022;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 12 juli 2022.

De op verleende vergunning wordt als volgt gewijzigd:

Aanvraagnummer: AVD3010020172464-10

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1 Transplantation models: grafting of human and mouse-derived tumor tissue			
	Muizen (Mus musculus)	28.000 / 32.000	5,0% Ernstig 15,0% Matig 80,0% Licht
3.4.4.2 Spontaneous models: cancer susceptibility by germ-line or somatic gene modification			
	Muizen (Mus musculus)	23.200	5,0% Ernstig 25,0% Matig 70,0% Licht
3.4.4.3 Breeding with discomfort of genetically-modified mice			
	Muizen (Mus musculus)	15.000	100,0% Matig

In bovenstaande tabel zijn de aanpassingen voor deze wijziging als volgt weergegeven:

Gegevens zijn gelijk gebleven

~~Gegevens zijn niet meer van toepassing~~

Gegevens zijn nieuw

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet. Daarom bent u verplicht om na afloop van de vergunning in een Beoordeling achteraf over uw project te rapporteren. Deze beoordeling zal uiterlijk juli 2024 plaatsvinden. Er zal dan conform artikel 10a2, derde lid van de wet, beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD.

Aanvraagnummer: AVD3010020172464-10

De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD3010020172464-10

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Aanvraagnummer:

AVD3010020172464-10

voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

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

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

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

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, eerste lid onder d en derde lid van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld.

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: donderdag 28 juli 2022 09:28
Aan: dec@nki.nl
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD3010020172464-10
Categorieën: Dossier: **5.1 lid2e**

Geachte DEC NKI,

Op 31-05-2022 hebben wij een wijziging op een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Development and characterization of new mouse models of cancer' met aanvraagnummer AVD3010020172464-10.

De CCD heeft de aanvrager geen aanvullende vragen gesteld.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 26-7-2022.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:
Go/no go momenten moeten worden afgestemd met de IvD.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d en artikel 10a1 lid 3 van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan.

In uw advies is navolgbaar weergegeven waar de wijziging betrekking op heeft en wat uw beoordeling en afweging is.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0800 789 0789
E: info@zbo-ccd.nl