

## **A. Algemene gegevens over de procedure**

1. Aanvraagnummer :
2. Titel van het project : Het bepalen en valideren van de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen en het onderzoeken van de mechanismen die betrokken zijn in het ontstekings- en fibrose proces m.b.v. in vivo fibrose modellen.
3. Titel van de NTS : Het bepalen en valideren van de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen en het onderzoeken van de mechanismen die betrokken zijn in het ontstekings- en fibrose proces in diermodellen

### 4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer:

### 5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC TNO

Telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]

Emailadres contactpersoon: [REDACTED]

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

- ontvangen door DEC: 6-2-2017
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 14-2-2017
- anderszins behandeld:
- termijnonderbreking(en) van / tot : van 20-2-2017 tot 26-5-2017
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- aanpassing aanvraag: 26-5-2017
- advies aan CCD: 14-6-2017

7. De aanvraag is afgestemd met de lvD en deze is hiermee akkoord.

### 8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum: n.v.t.
- Plaats: n.v.t.
- Aantal aanwezige DEC-leden: n.v.t.
- Aanwezige (namens) aanvrager: n.v.t.
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden: n.v.t.
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag. n.v.t.

### 9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 20-2-2017
- Datum antwoord: 26-5-2017
- Gestelde vragen en antwoorden: Zie hieronder

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

**Vraag 1:** Het hoofddoel is ons helder, evenals hoe u te werk gaat bij het testen van nieuwe anti-fibrotische therapieën. Echter, in de beschreven strategie (3.4.1.) missen wij informatie over de strategie met betrekking tot de resterende studies die onder deze projectaanvraag zullen worden uitgevoerd. Hoe bepaalt u waar u aan gaat werken bij de onderdelen 3 en 4 (3.4.3)? Het is voor ons van belang om inzicht te hebben in het grotere verhaal: hoe bepaalt u waar de prioriteiten liggen in het onderzoek en wat de prioriteiten zijn voor de periode (5 jaar) van deze vergunning? Wat is de voorgeschiedenis, wat zijn de knelpunten in het fibroseonderzoek en hoe passen de onderzoeksvragen bij 3 en 4 hierin?

De modellen die we momenteel gebruiken (in deze aanvraag) zijn gekozen op basis van de volgende argumenten:

- In de literatuur zijn deze modellen het meest gebruikt
- Deze modellen zijn door de farmaceutische industrie het meest geaccepteerd voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. De FDA eist dat nieuwe geneesmiddelen getest zijn voordat deze geaccepteerd worden op de markt.

Knelpunten in het fibroseonderzoek:

- De readout parameters zijn niet optimaal voor gebruik in zowel een profylactische als therapeutische test setting
- Hoe translationeel zijn onze modellen

TNO wil graag deze modellen verbeteren teneinde tot goed gevalideerde modellen te komen. De prioriteiten liggen op de volgende punten:

- Reproduceerbaarheid van de verschillende modellen verbeteren
- Welke uitlees parameters wordt er gebruikt
- Welk deel vd pathways in de patiënt worden gerepresenteerd in de modellen
- Hoe kunnen modellen het best gebruikt worden in een therapeutische setting (bijvoorbeeld het gebruik van zwaar water in therapeutische setting)

In het verleden hebben we al een aantal van deze punten geadresseerd en de komende 5 jaar willen we ons in het onderzoek vooral verder richten op:

- Het beter begrijpen vd fibrose processen die een rol spelen in deze modellen en deze processen vergelijken met de processen in de patiënt (systeem biologische aanpak; vergelijk met humaan materiaal)
- Het optimaliseren van read-out parameters zodat op een effectieve manier zowel profylactische als therapeutische protocollen getoetst kunnen worden

**Vraag 2:** Voor de pathways wordt gebruik gemaakt van transgene muizen. Kunt u meer inzicht geven in wanneer het van belang is om deze dieren te gebruiken? Betreft het hier bestaande transgene lijnen? En hebben deze dieren ongerief als resultaat van de genetische wijziging?

Het gebruik van transgene muizen kan inzicht geven in de processen die betrokken zijn bij fibrose omdat specifieke pathways aan / uit gezet zijn.

De toepassing zal vooral gericht zijn om meer inzicht in de fibrose processen te krijgen en niet specifiek om deze te gebruiken voor het uittesten van compounds. Op dit moment zullen we alleen gebruik maken van bestaande transgene muizenlijnen, het ongerief van transgene deze dieren zal niet meer zijn dan het in de aanvraag geclassificeerde maximale ongerief van 3 (cumulatief gezien).

**Vraag 3:** Wij begrijpen van de IvD dat u veel energie steekt in literatuuronderzoek. Kunt u ons inzicht geven in uw strategie hieromtrent en uw bevindingen? En concreet: u geeft aan dat de genoemde modellen de beste zijn voor uw onderzoek. Met welke modellen vergelijkt u deze modellen?

**Is dit ook afgezet tegen in vitro modellen?**

Literatuur onderzoek is een van de bronnen waaruit we informatie putten betreffende de verschillende fibrose modellen. Zo heeft een uitgebreid literatuur onderzoek op het gebied van longfibrose ons doen besluiten te stoppen met de intra-tracheale toediening van bleomycine en over te stappen op oropharygeale toediening. Helaas hebben we onder andere n.a.v. een systematische review op het gebied van longfibrose geleerd dat veel van de literatuur op het gebied van de verschillende modellen soms grote omissies vertoont (zo wordt het optreden van sterfte tijdens de proef vaak bijzonder slecht gerapporteerd) waardoor studies roodkleuriger voorgesteld worden dan dat onze ervaringen zijn. Daarom putten wij ook sterk uit ons grote netwerk van in vivo experts binnen de bedrijven. Onze ervaringen zijn dat deze experts vaak veel kritischer zijn t.o.v. de modellen en eventuele positieve therapie effecten dan de academische wereld en vaak zeer bereidwillig zijn om tot in detail over de voors en tegens van de modellen te discussiëren.

Er zijn verschillende modellen in de literatuur beschreven waarbij fibrose chirurgisch, chemisch, genetisch of mechanisch wordt geïntroduceerd in de verschillende organen.

Wij hebben bij TNO ook verschillende van deze modellen uitgetest (zoals het bileduct ligatie model of MCD dieet geïnduceerde fibrose model (methionine-choline deficiënte- dieet) om leverfibrose te induceren; het 5/6 massa reductie of ischemi model (voor nier fibrose) en het brandwonden of wondheling (punch) model voor huidfibrose.

De modellen die we nu aanbieden worden in het fibrose veld het meest frequent gebruikt en weerspiegelen de histopathologie die gelijk is aan die van bijvoorbeeld IPF of systemische sclerose patiënten. Tevens zijn de inductie en uitleesparameters van deze modellen heel goed reproduceerbaar gebleken. Ook belangrijk is dat deze modellen al

bijgedragen hebben aan PFDA goedkeuring van bestaande therapiemogelijkheden en daarmee een bijdrage kunnen leveren bij het valideren van nieuwe therapieën.

Het translationele aspect is voor TNO heel belangrijk, hetgeen geldt voor zowel in-vivo modellen als in-vitro modellen. Daarom hebben we naast het optimaliseren / valideren van in-vivo modellen ook een programma op het gebied van in-vitro modellen.

Bijvoorbeeld het ontwikkelen van een 3D voorspellend in-vitro model voor leverfibrose.

Ook voor de in-vitro modellen willen we weten welk deel van de processen in de patiënt representatief is, zodat we in de toekomst op basis van de te testen target kunnen besluiten of de studie in-vitro of in-vivo uitgevoerd zal moeten worden.

**Vraag 5: Bij punt 3.2 vermeldt u dat het er subdoelen in het project zijn geïntegreerd, zoals het uittesten van positieve nieuwe controles. Waarom is dit een noodzakelijk doel?**

Positieve controles bij het testen van nieuwe therapeutica worden gebruikt om vast te stellen of het model naar behoren heeft gefunctioneerd en dient als benchmark om het effect van de stof te vergelijken met bekende stoffen zodat bijvoorbeeld meerdere studies eenvoudiger met elkaar kunnen worden vergeleken. De twee op de markt toegelaten middelen (pirfenidone en nintedanib; alleen toegelaten voor longfibrose), hebben in onze modellen maar een zeer matig effect in zowel patiënt als in de muis. In het laatste geval is een andere referentiestof niet perse meer betrouwbaar. Om beter te kunnen benchmarken is er daarom een zeer grote behoefte aan (nieuwe) betrouwbaardere referentie compounds.

**Vraag 6: Kunt u toelichten hoe extra controles het ongerief kunnen verminderen vóór het bereiken of overschrijden van de humane eindpunten?**

Onze enige parameter die we in de looptijd van een studie kunnen monitoren, is het lichaamsgewicht van de dieren. Bleomycine of CCl<sub>4</sub> geïnduceerde dieren verliezen in de eerste week gewicht, dit hoort bij het ziektemodel.

Na deze periode neemt het lichaamsgewicht weer langzaam toe. In een studie zijn er soms enkele dieren die gewicht blijven verliezen na de eerste week van inductie. Uit ervaring weten we dat als deze dieren een aantal dagen achter elkaar gewicht blijven verliezen het herstel niet aannemelijk zal zijn.

Door dagelijks deze dieren extra te monitoren (gewicht bepalen en tevens ook alle punten van het humane eindpuntformulier) kunnen we het verloop van het ziekteproces goed inschatten. We grijpen in voordat het dier andere duidelijkere symptomen van ongerief laat zien en halen dieren dan ook eerder uit een studie.

**Vraag 7: We vragen u de duur van de proef nader te preciseren. Is er bijvoorbeeld een maximum duur te noemen?**

Dit is gepreciseerd in de bijlagen. Over het algemeen zal een Longfibrose studie 3 weken duren, lever fibrose studie 4 weken, Nier fibrose studie 10 dagen en een huidfibrose studie 5 weken. Echter, als er bijvoorbeeld meer naar latere start van de therapie gekeken wordt of als er bijvoorbeeld naar effecten van stoffen op resolutie van fibrose gekeken zal worden, zal het mogelijk nodig zijn om de duur van de proef te verlengen met twee tot vijf weken.

**Vraag 8: U stelt dat behandeling met therapeutica maximaal matig ongerief zal opleveren. Waar bestaat dat ongerief uit? Kunt u dit toelichten?**

Ongerief door behandeling in onze modellen vindt voornamelijk plaats door bijvoorbeeld 2 x daags gavage, dagelijkse i.v. injectie of het plaatsen van een subcutane pomp.

**Vraag 9: In de bijlagen is sprake van een wisselende power (0,8 / 0,9). Wat is daar de reden van?**

In het algemeen wordt er voor het soort studies dat in deze aanvraag wordt besproken met een power van 0,8 gerekend. Soms wordt in overleg met de partner met wie we de studie uitvoeren besloten om de power naar 0,9 te verhogen. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn als de studie doorslaggevend is voor het doen van verdere investeringen in een onderzoeksprogramma. Hier geeft het hanteren van een hogere power een grotere kans dat de gekozen groeps grootte de werkelijkheid inderdaad weergeeft en daarmee het besluit om een programma voort te zetten of te stoppen op een zo solide mogelijke basis wordt genomen.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

- Aard expertise: n.v.t.
- Deskundigheid expert: n.v.t.
- Datum verzoek: n.v.t.
- Strekking van het verzoek: n.v.t.
- Datum expert advies: n.v.t.
- Advies expert: n.v.t.

**B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)**

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.

3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is één DEC-lid, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering.

### **C. Beoordeling (inhoud):**

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het gaat om een project rond fibrose, met een duidelijke strategie en opzet. De samenhang bestaat eruit dat in diverse organen een vergelijkbaar fibroseproces kan ontstaan, waardoor het zinvol heeft dit proces in die organen in samenhang te bestuderen. De verschillende studies kunnen informatie opleveren die van nut zijn bij de overige studies. De DEC heeft om uitleg gevraagd over het includeren van een subdoel. Naar aanleiding van het uitgebreide antwoord op deze vraag begrijpt de DEC dat ook dit doel een directe invulling is van het eerste subdoel van de aanvraag, namelijk validatie en verdere optimalisatie van de modellen. De DEC concludeert dat studies naar het fibroseproces en therapieën in dit project worden gecombineerd met studies naar het verbeteren van modellen en uitleesparameters. Voor de DEC is juist deze combinatie een sterk element in dit projectvoorstel, omdat daarmee het werken voor opdrachtgevers gecombineerd wordt met een sterke eigen inhoudelijke kennis en de daadwerkelijke mogelijkheid om modellen te verbeteren. Zie hiervoor ook element 7 van het advies met betrekking tot de proefopzet en haalbaarheid. De DEC heeft ook uitgebreid gesproken over het samenbrengen van 4 fibrosemodellen in een aanvraag. Daarbij is de conclusie van de DEC dat het juist essentieel is om deze fibrosemodellen niet te scheiden omdat a) in mensen ook verschillende organen aangetast kunnen zijn en b) dit vermindering in het gebruik van dieren kan faciliteren. Dit omdat de modellen niet elk op zichzelf staan, maar net als bij mensen meerdere uitingen van fibrose kunnen laten zien.
2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) sluit(en) aan bij de hoofddoelstelling(en). Er is sprake van translationeel/toegepast onderzoek, waarbij fibrose wordt bestudeerd in het dier in combinatie met de transleerbaarheid naar de mens.

#### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van het project is het testen van nieuwe anti-fibrotische therapiemogelijkheden in diverse fibrosemodellen die zo goed mogelijk bijdragen aan het voorspellen van klinische effectiviteit. Het uiteindelijke doel van het project is de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen fibrose. De DEC TNO ziet deze samenhang duidelijk. Door het testen van therapieën, met daarbij extra aandacht voor de transleerbaarheid naar de mens, kan dit project bijdragen aan het daadwerkelijk ontwikkelen van goede medicijnen tegen fibrose. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: fibrosepatiënten en de muizen en ratten die als proefdier gebruikt worden. Daarnaast hebben opdrachtgevers belang bij

informatie over hun product. Ook de uitvoerende organisatie en de medewerkers die aan het onderzoek werken hebben een belang. Voor de patiënten zijn in het geding de waarden: leven, gezondheid, welzijn, activiteiten kunnen ontplooiën. Voor de proefdieren zijn in het geding de waarden: leven, gezondheid, welzijn en natuurlijk gedrag kunnen vertonen. Voor de opdrachtgevers en de uitvoerende organisatie gaat het voornamelijk om een economisch belang. Voor de betrokken medewerkers van TNO gaat het om hun professionele ontwikkeling.

6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen. De dieren worden gehuisvest onder veilige condities en zullen geen gevaar opleveren voor het milieu. De vergunninghouder heeft geborgd dat potentieel milieubelastend afvalmateriaal op passende wijze wordt afgevoerd.

#### *Proefopzet en haalbaarheid*

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De aanvrager geeft aan bij 3.2 in het projectvoorstel dat de betrokken onderzoekers jarenlange ervaring hebben in het veld, inclusief een uitgebreid inhoudelijk netwerk waarbinnen wordt samengewerkt. In het antwoord op vraag 1 van de DEC aan de aanvrager komt bovendien een duidelijke focus naar voren die de haalbaarheid versterkt. Op grond van deze beschrijvingen ziet de DEC geen reden om te twijfelen aan de haalbaarheid zoals die is omschreven. Dit geldt ook voor de toepassing van de 3 V's, mede door het antwoord op de door de DEC gestelde vraag 3, naar literatuuronderzoek inzake modellen. Hier geeft de aanvrager aan goed op de hoogte te zijn van actuele literatuur, maar ook met een kritische houding staat tegenover de publicaties in dit veld. De aanvrager beschrijft derhalve een netwerk van experts waar men een reëler beeld vindt van de transleerbaarheid van de resultaten in dit veld.
8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De aanvrager beschrijft een uiteindelijk doel van de onderzoekslijn, maar specificeert ook concrete, haalbare doelen voor dit project: therapiemogelijkheden testen en daarbij modellen voor fibrose verbeteren wat betreft het voorspellen van klinische effectiviteit. De DEC neemt mee in haar wegging dat een deel van het project ingegeven wordt door de mogelijkheid om het diermodel en daarmee de transleerbaarheid te verbeteren. Het antwoord getuigt van het feit dat deze verbeteringen daadwerkelijk haalbaar zijn en zelfs tot verbeteringen kunnen leiden in de internationale gemeenschap in handen van deze groep. De aanvrager stelt namelijk niet alleen modellen te verbeteren, maar de wegen te kennen om ook de acceptatie van dergelijke verbeteringen door de FDA te realiseren. Het antwoord van vraag 1 samen met vraag 3 geeft in

de ogen van de DEC een unieke combinatie weer van een onderzoeksomgeving waar het probleem wordt aangepakt met een multidisciplinair team met expertise en netwerk op het gebied van fibrose in vitro, in vivo, translatie en wet- en regelgeving.

#### *Welzijn dieren*

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
  - Niet-menselijke primaten (10e)
  - Dieren in/uit het wild (10f)
  - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
  - Zwerfdieren (10h)
  - Hergebruik (1e lid 2)
  - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
  - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
  - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU-richtlijn.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het is ingeschat als voor het gros van de dieren maximaal matig en voor een klein percentage ernstig (0,5%). De DEC is van mening dat deze percentages realistisch zijn ingeschat. De DEC heeft gediscussieerd over de vraag of extra monitoring dit percentage zou kunnen verlagen. In het antwoord op vraag 6 van de DEC maakt de aanvrager duidelijk dat de monitoring passend is ingeregeld om het percentage dieren dat ernstig ongerief ondergaat zeer laag te houden. Daarnaast maakt de aanvrager in het antwoord op vraag 2 van de DEC duidelijk dat er geen extra ongerief is inherent aan de foklijnen van transgene muizen.
12. De integriteit van de dieren wordt aangetast in die zin dat ze als proefdier worden gebruikt en worden gedood. Er is geen andere aantasting van de integriteit van het dier.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlagen goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Het gaat om lage percentages en de criteria zijn duidelijk geformuleerd en door de DEC passend bevonden.
- 3V's
14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn voor het bestuderen fibrotische aandoeningen. Dit heeft te maken met de complexiteit van deze aandoeningen. De DEC ziet in dat met name het afweersysteem

van een levend organisme op dit moment nog niet nagebootst kan worden. De DEC neemt mee in haar weging dat de vergunninghouder ook een onderzoeksprogramma heeft op het gebied van *in vitro*-modellen. Ook beschrijft de aanvrager in de strategie dat geschikte targets geïdentificeerd worden op basis van bijvoorbeeld literatuur, humane studies en/of *in vitro*-testen. Vervolgens wordt voor het valideren of modificatie van het target inderdaad tot verandering van pathologie kan leiden gebruik gemaakt van *in vitro* testen, *ex vivo* testen met humaan weefsel, naast het gebruik van *in vivo* testen in transgene dieren. Daarmee is het voor de DEC helder dat het gebruik van dieren het moment is dat er geen alternatieven zijn zonder dieren. De DEC vertrouwt erop dat de IvD hierop op experimentniveau zal toezien.

15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat op grond van literatuur en statistiek. Er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Deze strategie bestaat uit het raadplegen van erkende statistische berekeningsmethoden en het combineren van meerdere modellen in dieren. In de bijlagen 1 en 2 laat de aanvrager zien alert te zijn op mogelijkheden voor vermindering. Bijlage 1: in het verleden zijn uitleesparameters verminderd, waardoor de groepsgrootte verkleind kon worden. Bijlage 2: door een andere anesthesiemethode kon de uitval worden verminderd (waardoor minder dieren nodig zijn voor betrouwbare uitkomsten). In het antwoord op vraag 9 van de DEC bevestigt de aanvrager dat men op de hoogte is van de gevolgen van het stellen van eisen aan de power van het experiment, namelijk het gebruik van meer dieren. Maar de DEC is ervan overtuigd dat het gebruik van meer dieren dan ook een sterker resultaat zal genereren, wat extra dierproeven daarna zal kunnen voorkomen.
16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd, en dat de dierproeven met zo min mogelijk stress en ongerief gepaard gaan. Zo worden er modellen gekozen waarin fibrotische aandoeningen zich relatief snel manifesteren op moleculair-biologisch niveau en krijgen herstellende dieren een warmtematje (bijlage 2). Dit zijn enkele voorbeelden waaruit wij opmaken dat er aantoonbaar aandacht voor verfijning is. Met het antwoord op vraag 6 van de DEC is bovendien duidelijk geworden hoe monitoring van het ongeriefniveau plaatsvindt.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

*Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef*

18. In de bijlagen staat beschreven hoe soms mannelijke en soms vrouwelijke dieren zullen worden gebruikt, in overleg met de opdrachtgever. De strategie en onderbouwing hierbij vindt de DEC overtuigend. De DEC is er dan ook van overtuigd dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om de proeven variërend met mannelijke, dan wel vrouwelijke dieren uit te voeren. Zo wordt in bijlage 1 gekozen voor mannelijke muizen omdat zij sneller longfibrose ontwikkelen dan

vrouwtjes. Bij ratten is het vrouwelijke model gevalideerd, maar is na eventuele validatie van het mannelijke model gebruik van dat model een mogelijkheid.

19. De dieren worden in het kader van het project gedood, omdat het noodzakelijk is voor de te behalen doelen om weefsels van de dode dieren te bestuderen. De dieren worden volgens een, bijlage IV van de EU-richtlijn, passende methode gedood.
20. Omdat in het projectvoorstel specifieke typen muizen en ratten worden aangevraagd, is de vraag over herplaatsing/hergebruik niet van toepassing.

*NTS*

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en is begrijpelijk geformuleerd.

#### **D. Ethische afweging**

1. De centrale morele vraag luidt: rechtvaardigt het verkrijgen van inzicht in processen en therapieën bij fibrose-aandoeningen de dood van maximaal 24.000 muizen en maximaal 4.000 ratten, en daarbij voor 10% van de dieren licht ongerief, 89,5% matig ongerief en 0,5% ernstig ongerief?
2. De DEC TNO is van mening dat het maatschappelijk belang van inzicht in processen en therapieën bij fibrose-aandoeningen in dit project zwaarder weegt dan het belang van de proefdieren om niet aan de proeven te worden onderworpen, met bijkomend ongerief. Indien de doelstellingen bereikt worden, wat aannemelijk is, is dat een stap vooruit in de ontwikkeling van betere therapieën ter voorkoming of genezing van fibrose-aandoeningen.
3. De DEC is overtuigd van het belang van het doel, namelijk het verkrijgen van inzicht in fibroseprocessen ten behoeve van de ontwikkeling van nieuwe medicijnen tegen fibrose. Door de transleerbaarheid van de mens kan dit project bijdragen aan de ontwikkeling van dergelijke medicijnen. De waarden die voor patiënten in het geding zijn wegen zwaarder dan de waarden die voor de proefdieren in het geding zijn. De voorgestelde experimentele opzet, in combinatie met de deskundigheid van de uitvoerenden, kan daadwerkelijk bijdragen aan belangrijke gezondheidsdoelen voor menselijke patiënten. Ook heeft de DEC op grond van het projectvoorstel er vertrouwen in dat de aanvrager kan voldoen aan de 3V-voorwaarden.

#### **E. Advies**

1. Advies aan de CCD
  - De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
  - De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.



De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies, behalve de vragen zoals die gesteld zijn aan de aanvrager. Deze zijn door de aanvrager naar tevredenheid beantwoord.