

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer :
2. Titel van het project : Borging van kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek
3. Titel van de NTS : Borging van kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek

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: 8-3-2017
- ☐ aanvraag compleet:
- ☒ in vergadering besproken: 16-3- 2017
- ☐ anderszins behandeld:
- ☒ termijnonderbreking(en): 22-3-17 (vragen) tot 5-4-17 (antwoorden) en 19-4-17 (vragen) tot 26-6-17 (antwoorden) en 2-7-17 (vragen) tot 18-7-17 (antwoorden)
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermin met max. 15 werkdagen:
- ☒ aanpassing aanvraag: 18-7-2017 (def)
- ☒ advies aan CCD: 9-8-2017

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

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

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

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 22-3-17 (vragen) tot 5-4-17 (antwoorden) en 19-4-17 (vragen) tot 26-6-17 (antwoorden) en 2-7-17 (vragen) tot 18-7-17 (antwoorden)
- Datum antwoord: zie hierboven (3 maal antwoorden ontvangen)
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
- Gestelde vragen en antwoorden:

Serie 1

1. Bij de bespreking van dit voorstel kwam naar voren dat wij voor dit voorstel drie ethische afwegingen moeten maken. Om een goede afweging te kunnen maken is het voor ons essentieel dat we de samenhang heel goed begrijpen. Wat zijn uw redenen om de drie bijlagen in één project onder te brengen?

De samenhang ligt in de borging van de kwaliteit van ons onderzoek. Dit betreft zowel medewerkers, technieken als apparatuur. Aangezien deze 3 aspecten nauw met elkaar verweven zijn, hebben we gemeend deze het beste in 1 aanvraag samen te brengen. Om dit te benadrukken, hebben we dit expliciet genoemd in par. 3.4.3.

2. Aan het eind van 3.4.2 is onder de kop “Uittesten van inzetbaarheid nieuwe technieken” sprake van overleg met de IvD om te kijken naar de meerwaarde van een nieuwe techniek ten opzichte van het eventuele ongerief. In de huidige bestel is het niet mogelijk om deze weging door de IvD te laten maken. Het is de DEC die de CCD adviseert over de ethische afweging. Wel is gebleken dat de DEC op een hoger aggregatieniveau de weging kan doen, als helder is wat de kaders zijn waarbinnen de experimenten plaats gaan vinden. Deze kaders dienen helder gesteld te zijn, zowel op doel- en strategieniveau als wat betreft ongerief en aantal dieren. De volgende vragen zijn bedoeld om aan te geven waar de DEC de kaders helderder uit de aanvraag moet kunnen destilleren.

We hebben gepoogd helderheid te verschaffen door de tekst in de aanvraag en bijlage 3 aan te passen. Zie hieronder voor onze reacties in meer detail.

3. Het hoofddoel van deze aanvraag is, breed geformuleerd: de kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek borgen. Hiermee wordt bedoeld op het excellent uitvoeren van experimentele handelingen met proefdieren en het toetsen van vernieuwingen die daar plaatsvinden. Dit ten dienste van de dierproeven van TNO. TNO voert dierproeven uit in het kader van onderzoek naar (preventieve en curatieve) gezondheidsinterventies, waarbij ‘metabole gezondheid’ het belangrijkste aandachtsgebied is. Daarnaast voert TNO dierproeven uit om beter inzicht te krijgen in processen die optreden bij vergiftigingen, om daarmee effectieve methoden voor ingrijpen te ontwikkelen. Bij beide onderzoekslijnen staat de transleerbaarheid van dier naar mens centraal. U geeft de belangrijkste aandachtsgebieden aan binnen uw onderzoek naar gezondheidsinterventies. Kunt u de vernieuwingen die u beoogt te gaan ontwikkelen en die binnen dit project zullen vallen benoemen, en hier meer informatie over geven, speciaal waarom het bijdragen aan de doelen van dat onderzoek van belang is?

Transleerbaarheid van het dierexperimenteel onderzoek naar de humane situatie staat binnen TNO inderdaad centraal. De innovaties waaraan we werken zijn de volgende:

1. Better metabolic health: bridging biology & technology

Om interventies sneller beschikbaar te maken voor patiënten, bestaat er een behoefte om onderzoeksmodellen meer voorspellend en translationeel (van dier naar mens) te maken. Dit vereist mechanistische kennis over gezondheid en ziekte op het niveau van het gehele organisme, waarbij de interactie tussen orgaansystemen mee wordt genomen (‘systems health’). TNO heeft als ambitie om slimme combinaties tussen biologie en technologie te ontwikkelen die nodig zijn voor de ontwikkeling en evaluatie van specifieke biomarkers die preklinisch en klinisch onderzoek te verbinden. Daarnaast zullen niet-invasieve diagnostische tools bijdragen aan het verfijnen en verminderen van dierproeven binnen het toegepast preklinisch onderzoek

2. Personalized metabolic health: diagnosis and interventions on target

Er is een behoefte aan betaalbare gepersonaliseerde diagnose mogelijkheden, gecombineerd met effectieve therapieën voor individuele patiënten. Een gepersonaliseerde aanpak vraagt om kennis over de variatie tussen mensen betreffende de ontwikkeling van ziekte, de reacties op interventies (voeding, geneesmiddelen) en de fysiologische verschillen tussen op basis van leeftijd, gender en lifestyle. TNO heeft de ambitie om dit onderzoeksveld te versnellen door een systeem beschrijving te ontwikkelen van gezondheid en metabole ziekte.

4. Kunt u in het licht van het bovenstaande (specifiek voor bijlage 2 en 3) aangeven hoe de experimenten onder translationeel of toegepast onderzoek te plaatsen of onder fundamenteel onderzoek?

Onze experimenten zijn gericht op de ontwikkeling van concrete interventies bij de mens en betreffen daarom translationeel of toegepast onderzoek. Dit is aangepast in de aanvraag (par. 2: categorie van het project).

5. Met name voor de bijlagen 2 en 3 heeft de DEC een uitgebreide discussie gehad over de verschillende subdoelen of onderzoeksvragen die hieronder zouden kunnen vallen. Om een weging te kunnen maken is het van belang om te begrijpen hoe onderzoeksvragen onder de verschillende subdoelen geplaatst zullen worden. In andere woorden: kunt u de randvoorwaarden aangeven die gemoeid zijn bij het plaatsen van een

experiment onder deze projectaanvraag? Welke strategie hanteert u om ervoor te zorgen dat u het hoofddoel 'kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek' met de studies die onder bijlage 2 en 3 vallen kunt borgen? Kunt u in deze strategie heel duidelijk maken welke voorwaarde of stappen u overlegt met de IvD? Op die manier kunnen wij inschatten welke onderzoeksvragen er al dan niet onder deze aanvraag kunnen vallen, en dit maakt onze weging mogelijk.

Experimenten in bijlagen 2 en 3 dienen als volgt het hoofddoel (kwaliteit van ons dierexperimenteel onderzoek):

Bijlage 2: door in geïsoleerde weefsels van gezonde dieren te onderzoeken of een target voor interventie aanwezig is, wordt voorkomen dat interventies worden getest in een ongeschikt diemodel. Ook is het essentieel bij kwalitatief hoogstaand onderzoek dat interim en *post mortem* analyses van te voren zijn opgezet, zodat alle vooraf noodzakelijk geachte gegevens ook daadwerkelijk kunnen worden verkregen. Voor het opzetten/valideren hiervan zijn weefsels van gezonde dieren nodig.

Bijlage 3: door het uittesten van nieuwe technieken met gezonde dieren krijgen we inzicht in de toegevoegde waarde (zowel inhoudelijk als technisch) van deze technieken voor ons werkveld. Het is ons expliciet doel om nieuwe technieken te laten bijdragen aan ons 3V beleid. Bij het uittesten van nieuwe technieken gaat het niet alleen om technische 'performance' maar het is ook zeker een manier om onze medewerkers ervaring op te laten doen met de (on)mogelijkheden van de technieken. Hierdoor dragen experimenten die vallen onder deze bijlage op twee manieren bij aan de kwaliteit van ons dierexperimenteel werk.

6. Om het belang van een project af te kunnen wegen tegen het ongerief bij de dieren, moet het voor ons helder zijn wat er gaat gebeuren met de dieren. Kunt u helder aangeven of, en zo ja hoe, dieren worden hergebruikt tussen de verschillende bijlagen onderling? In de bijlagen 2 en 3 vermoeden wij een verkeerd begrip van de vraag over hergebruik (2C).

We hebben de relevante teksten aangepast om het onderwerp van hergebruik helder te maken.

7. Specifiek in bijlage 3 is het (cumulatieve) ongerief onduidelijk. We kunnen het gebruik van ziektemodellen (leverfibrose) niet wegen omdat het ongerief dat hiermee gemoeid is niet is beschreven.

Er zullen alleen gezonde dieren worden ingezet; er is alleen sprake van matig ongerief in de gevallen dat anesthesie moet worden toegepast.

8. De DEC begrijpt dat het werk in de bijlagen kan bijdragen aan de 3 V's. Kunt u aangeven voor de studies die u onder deze projectaanvraag gaat uitvoeren hoe u elk van de drie V's gaat toepassen?

Verfijning: goed geschoold personeel en state-of-the art technieken/apparatuur zijn essentieel om procedures uit te voeren met zo min mogelijk ongerief (bv post-operatieve pijn). Ook is het ons doel om niet-invasieve technieken te ontwikkelen en in te zetten met minder ongerief dan invasieve technieken.

Vermindering: goed geschoold personeel en state-of-the art technieken/apparatuur zijn essentieel voor beperking van experimentele variatie, waardoor groepsgrootte kan worden beperkt zonder in te leveren op statistische power. Ook werken we aan nieuwe technieken die beter zijn (nauwkeuriger, gevoeliger) zodat minder dieren noodzakelijk zijn voor een vraagstelling, of dierexperimenten minder lang hoeven te zijn.

Vervanging: De beschreven experimenten zijn niet gericht op de vervanging van dierproeven. TNO heeft hier wel een actief beleid op dat geconcretiseerd is in o.a. een groot onderzoeksprogramma 'Organ on a chip'. Hierbij worden humane (stam)cellen gebruikt. Dit onderzoeksprogramma valt buiten de ons ingediende aanvraag.

9. In de NTS zijn de vragen bij 3.4 en 3.5 niet correct beantwoord. Beschrijf waar het ongerief uit bestaat bij 3.4 en geef per ongeriefscategorie het percentage van het aantal dieren dat dit (cumulatief) zal gaan ondervinden.

We hebben de tekst aangepast

Serie 2

Specifiek advies bij Bijlage 2 dat de DEC voornemens is toe te voegen aan het advies aan de CCD:

Bijlage 2 van dit project is geschreven om te zorgen dat de onderzoekers materiaal van dieren kunnen gebruiken om de kwaliteit van technische meetapparatuur te kunnen borgen. De DEC signaleert dat het gebruik van deze bijlage niet altijd een dierproef hoeft te betreffen. De wet geeft aan dat het doden van dieren ten behoeve van het gebruik van hun organen, weefsels of lichaamsvloeistoffen voor een doel een dierproef betreft. Maar strikt genomen geeft de onderzoeker aan dat de muizen gedood worden omdat deze hoofdzakelijk 'overschot' zijn. Het doden van dieren omdat ze overschot zijn is geen doel zoals benoemd in artikel 1c van de Wod. Door deze aanvraag te vergunnen zoals de onderzoeker het nu heeft omschreven zullen de dieren mogelijk foutief geregistreerd kunnen worden.

Voorwaarden die de DEC voornemens is bij Bijlage 3 te stellen:

1. Vanwege het karakter van deze aanvraag, namelijk het borgen van kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek, en het brede uiteindelijke doel van het dierexperimenteel onderzoek specifiek beschreven in bijlage 3, adviseert

de DEC TNO om aan dit onderzoek een voorwaarde te stellen. Het gebruik van bijlage 3 kan alleen gebeuren ten dienste van onderzoek dat reeds specifiek vergund is door de CCD voor deze vergunninghouder. Daarmee borgt de CCD dat het uiteindelijke doel van de experimenten die beschreven zijn in bijlage 3 ethisch gewogen zijn door een ethische commissie.

2. Vanwege de onzekerheid met betrekking tot de nieuwe technieken die in bijlage 3 beschreven zijn, adviseert de DEC TNO de CCD om hier een zeer specifiek maximum aan het ongerief te stellen. Wij adviseren dat maximaal 5% van de dieren gebruikt in deze bijlage wakker mag worden uit anesthesie. Daarmee hebben de onderzoekers de ruimte om het succes van eventuele chirurgische technieken uit te testen, maar wordt tegelijk geborgd dat het bij onderzoek op grond van deze bijlage echt alleen om het uittesten van de inzetbaarheid van technieken gaat.

Vragen aan u met betrekking tot het projectvoorstel:

1. Wij begrijpen uit uw antwoorden op onze vragen dat het achterliggende doel draait om metabole gezondheid, waarbij het secundaire, dienende doel is: het verbeteren van onderzoek in dat veld. Deze hiërarchie van doelen vinden wij passend, maar ze is onvoldoende terug te vinden in het projectvoorstel, zowel in het algemene deel als in de NTS.
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in bijlage dan wel NTS.
2. Wij realiseren ons dat het achterliggende doel op het gebied van metabole gezondheid in dit stadium niet altijd concreet kan worden gemaakt. Om toch een ethische afweging te kunnen maken, is het voor ons een voorwaarde dat onderzoek in uw projectvoorstel altijd ten dienste staat van onderzoek binnen door de CCD vergunde projecten. Dit kunt u in dit projectvoorstel opnemen, in het algemeen en op specifieke plaatsen. Onder 3.4.2 "Uittesten van inzetbaarheid nieuwe technieken" schrijft u dat per uit te testen techniek in overleg met de IvD gekeken zal worden "of het eventuele ongerief opweegt tegen de extra verkregen informatie". Wij verzoeken u dit in lijn te brengen met de voorwaarde van de DEC: "per uit te testen techniek zal het ongerief en de extra verkregen informatie passen binnen een vergund projectvoorstel waarin deze techniek ingezet zou moeten gaan worden".
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in bijlage.
3. Wij verzoeken u het antwoord bij vraag C in de bijlagen 1, 2 en 3 aan te passen. Het gebruik van surplusdieren is op zichzelf geen hergebruik (bijlage 1). In bijlage 3 vermeldt u alleen of u dieren voor de doelen uit deze bijdrage hergebruikt als zij eerder in andere experimenten gebruikt zijn. In bijlage 2 kunt u dus specifiek vermelden dat de dieren waarvan u weefsel gebruikt afkomstig zijn uit bijlage 3.
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in bijlage.
4. Hoe rijmt u in bijlage 1, punt H, dat slechts 1-5% van de dieren zal bijkomen na een invasieve ingreep, met de veel hogere percentages bij punt K, waar bovendien de categorie terminaal niet genoemd wordt?
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in bijlage.
5. In bijlage 2 beschrijft u dat u hoofdzakelijk overschotmuizen gebruikt. Kunt u aangeven hoeveel procent u verwacht dat dit betreft? U beschrijft ook dat u dieren hergebruikt uit bijlage 1 en 3. Kunt u aangeven of u ook speciaal voor deze bijlage dieren gaat fokken of aankopen en hoeveel procent dit zal zijn?
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in bijlage.
6. In bijlage 3, onder K, Classificatie van ongerief, ontstaat bij ons verwarring over de onduidelijke zinsnede "volgens de in bijlage 1 gestelde handelingen tabel". Hoe verhoudt die opmerking zich tot de nieuwe technieken die u in deze bijlage beschrijft? Bovendien missen wij hier onder K specifieke percentages. Dit zou betekenen dat u uitgaat van mogelijk 100% met matig ongerief, en dan moeten wij onze afweging daarop baseren. Wij vermoeden op grond van andere delen van de bijlage dat dit niet uw bedoeling is.
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in bijlage.
7. Wij verzoeken u tot slot de NTS in lijn te maken met het herziene projectvoorstel, specifiek ook de aantallen en soorten dieren in het totaal en de percentages ongerief. Ook denken wij aan het achterliggende doel, metabole gezondheid, en aan het feit dat dieren worden gedood, wat naar ons idee ontbreekt in 3.4. Wij zien dit als zaken die voor de samenleving van belang zijn om te weten.
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in NTS.
8. Wij adviseren u om de leesbaarheid van de aanvraag te verhogen door consequent te zijn met de titels van bijlagen en de verwijzing daarnaar in 3.2.
Is aangepast in tekst. Zie aangepaste tekst in bijlage dan wel NTS.

Serie 3

1. Van vraag 6 heeft u waarschijnlijk het eerste deel over het hoofd gezien, want dit is nog niet beantwoord. Dit was voor ons een belangrijke vraag: In bijlage 3, onder K, Classificatie van ongerief, ontstaat bij ons verwarring

over de onduidelijke zinsnede “volgens de in bijlage 1 gestelde handelingen tabel”. Hoe verhoudt die opmerking zich tot de nieuwe technieken die u in deze bijlage beschrijft?

Om de mate van ongerief van een nieuwe handeling te bepalen wordt als leidraad de handelingentabel uit bijlage 1 gebruikt. De nieuwe technieken die vallen onder niet-invasieve handelingen zullen geclassificeerd worden als licht ongerief (bijvoorbeeld gedragstesten). Nieuwe technieken die onder narcose uitgevoerd worden zullen in de eerste instantie vallen in de categorie terminaal. Pas als de nieuwe techniek goed bevonden wordt zullen de dieren eventueel eenmalig bijkomen uit de narcose en zullen deze dieren een matig ongerief ondergaan. Als een nieuwe techniek goed wordt bevonden zal deze in een aparte aanvraag ingediend worden om verder gevalideerd te worden.

Geschatte percentages ongerief

Licht ongerief: Muizen 80% (n=120), Ratten 50% (n=15), Cavia's 50% (n=15)

Matig ongerief: Muizen 5% (n=7), Ratten 25% (n=7), Cavia's 25% (n=7)

Terminaal: Muizen 15% (n=23), Ratten 25% (n=8), Cavia's 25% (n=8)

2. Bij het optellen van de dieren in de bijlagen komen wij op 145 cavia's, wat klopt met 3.3 in de NTS, maar in de NTS bij 3.5 (ongeriefgroepen) komen we uit op 165 cavia's. Wat is juist?

Het juiste aantal is 145. Dit is aangepast bij punt 3.5.

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. 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. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. De DEC heeft hierover gediscussieerd en heeft hierover een vraag gesteld aan de aanvrager (serie1, vraag 1). De DEC is tot de slotsom gekomen dat de samenhang, zoals gesteld door de aanvrager, ligt in de borging van kwaliteit van het onderzoek van de instelling, specifiek wat betreft het ontwikkelen van effectieve gezondheidsinterventies, met name op het gebied van metabole gezondheid en het tegengaan van vergiftigingen. Dit zijn namelijk de specialismen van het onderzoeksinstituut. De reden om de onderdelen (borging van kwaliteit van medewerkers, technieken en apparatuur) in één aanvraag onder te brengen is de nauwe samenhang tussen de onderdelen, die alle gericht zijn op kwaliteit van dierproeven ten behoeve van bovengenoemd onderzoek en bijdragen aan vermindering en verfijning van proefdiergebruik. Zo geeft de aanvrager aan bij vraag 5 van de DEC in serie 1: “Bij het uittesten van nieuwe technieken gaat het niet alleen om technische ‘performance’ maar het is ook zeker een manier om onze medewerkers ervaring op te laten doen met de (on)mogelijkheden van de technieken.” Hier ligt een duidelijke link met de trainingen in bijlage 1.

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). Het gaat om translationeel of toegepast onderzoek en hoger onderwijs of opleiding. Vooral onderdeel 1 (en daarmee bijlage 1), is gericht op opleiding, namelijk van personeel. De delen 2 en 3 (en daarmee bijlagen 2 en 3) zijn gericht op translationeel/toegepast onderzoek. Hier gaat het om het verzamelen van weefsel ten behoeve van het borgen van kwaliteit van technische apparatuur en het uittesten van nieuwe technieken. In eerste instantie was fundamenteel onderzoek aangevinkt. Maar na een vraag hierover (serie 1, vraag 4) gaf de aanvrager aan dat de experimenten in bijlage 2 en 3 zijn gericht op de ontwikkeling van concrete interventies, waarna de aanvraag is aangepast.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is driedig: borging van kwaliteit van personeel, borging van kwaliteit van apparatuur en het testen van nieuwe technieken. Het uiteindelijke doel van het project is het indirect bijdragen aan effectieve gezondheidsinterventies, met name rond metabole gezondheid en het tegengaan van vergiftigingen. De DEC ziet in dat de instelling meer en beter kan bijdragen aan het uiteindelijke doel door de kwaliteit van onderzoek op een hoog niveau te houden met behulp van de eerstgenoemde subdoelen. 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, en daarbij telkens de morele waarden die voor hen in het geding zijn, zijn:
 - personen die nu of in de toekomst lijden of potentieel lijden aan een breed spectrum aan aandoeningen die te voorkomen of te bestrijden zijn met bepaalde in dit instituut onderzochte gezondheidsinterventies > leven, gezondheid, welzijn en/of het kunnen ontplooiën van activiteiten;
 - de proefdieren (muizen, ratten, cavia's) > leven, gezondheid, welzijn en/of het kunnen vertonen van natuurlijk gedrag;
 - het onderzoeksinstituut > reputatie en daarmee verbonden commercieel belang;
 - de medewerkers die aan het onderzoek werken > 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.

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. Het gaat om een gerenommeerd onderzoeksinstituut dat juist met dit project extra werkt aan het behouden van een hoge kwaliteit van onderzoek. Er is samenwerking met academische centra en met bedrijven, waarmee kennis en ervaring wordt uitgewisseld.

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 DEC is hier na 3 vragenrondes van overtuigd geraakt, maar had die drie rondes nodig om hierover voldoende helderheid te krijgen. Zo was in 3.4.2 aanvankelijk een moment van ethische afweging met de IvD ingebouwd, dat een goede afweging nu door de DEC in de weg stond, en daarom op verzoek van de DEC is verwijderd (serie 1, vraag 2). Ook het antwoord op vraag 5 uit serie 1 versterkte het vertrouwen van de DEC dat het project inderdaad concreet zal bijdragen aan de kwaliteit van onderzoek.

Welzijn dieren

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

- ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
- ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
- ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
- ☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I 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)

Er is geen sprake van structureel hergebruik, maar waar mogelijk worden voor bijlage 2, het verzamelen van weefsel, dieren gebruikt die al ingezet zijn voor bijlage 1 of 3 (training en resp. het uittesten van technieken). Ook is het mogelijk dat dieren gebruikt als oefendier (bijlage 1) ingezet worden voor het testen van apparatuur (bijlage 3). Dit staat beschreven in het projectvoorstel onder 3.4.3. De keuze hiervoor is voldoende onderbouwd (geen mindere resultaten; wel vermindering van proefdiergebruik) en voorzien van een strategie (bijlage 1, 2.A) om het cumulatieve ongerief te beperken. De aanvrager voldoet aan de in de Wet op de dierproeven voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden.

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. De DEC heeft hier grondig naar gekeken, en ook naar gevraagd bij de aanvrager

(serie 2 vraag 6, serie 3 vraag 1, en is uiteindelijk tot de slotsom gekomen dat de classificatie realistisch is. NB: in geen enkele bijlage is sprake van ernstig ongerief.

12. De integriteit van de dieren wordt enkel aangetast in die zin dat dieren worden gebruikt als proefdier. Er is geen verdere aantasting van de integriteit.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Humane eindpunten zijn enkel van toepassing in bijlage 1 (training) en houden in dat het dier wordt gedood als het onnodig lijdt doordat een handeling niet juist wordt uitgevoerd. Dit is naar het idee van de DEC goed vast te stellen doordat professionele begeleiding aanwezig is, en daarmee een duidelijk criterium.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Bij training (bijlage 1) wordt bijvoorbeeld vermeld dat delen van het voortraject al zijn vervangen, omdat dit mogelijk is. Ook begrijp de DEC dat het uittesten van nieuwe technieken (bijlage 3) enkel mogelijk is door deze toe te passen zoals bedoeld, namelijk op levende dieren.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en 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. Er is fokbeleid gericht op vermindering. Er wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van surplusdieren. Ook worden handelingen gecombineerd bij dieren (bijvoorbeeld training en vervolgens na de dood verzamelen van weefsel, of training met niet-invasieve en invasieve handelingen).
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. Enkele voorbeelden zijn de volgende. Bij training (bijlage 1) wordt geoefend in het voortraject en wordt gebruik gemaakt van ervaren trainers. Bij het testen van technieken (bijlage 3) wordt waar passend pijnbestrijding toegepast ter verfijning.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate worden ingezet, of het geslacht zal worden ingezet dat beschikbaar is (bij surplusdieren), tenzij om wetenschappelijke redenen of redenen van training een bepaald geslacht noodzakelijk is voor een goed resultaat. De indruk van de DEC is dat dit relatief weinig voor zal komen, waardoor er in totaal geen of nauwelijks extra vraag naar één van beide geslachten zal zijn.

19. De dieren worden in het kader van het project gedood. Het gaat om voornamelijk surplusdieren die sowieso gedood zouden worden. Het doden is onvermijdelijk onderdeel van de doelstellingen van de studies in de bijlagen. Na het behalen van de doelstellingen hebben zij geen ander nut meer. Zij zouden zonder deze dierproeven ongebruikt gedood worden. De dieren worden volgens een, bijlage IV van de EU-richtlijn, passende methode gedood. Uitzonderingen kunnen voorkomen bij hergebruik van dieren vanuit de bijlagen 1 (training) en 3 (testen van technieken en apparatuur). Het kan voorkomen dat het dier op dat moment niet dood is, maar in het kader van bijlage 2 na het hergebruik wel gedood wordt.
20. Omdat in het projectvoorstel muizen, ratten en cavia's 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. De DEC heeft hier kritisch naar gekeken en de aanvrager verzocht om de NTS te verbeteren en te corrigeren (diverse vragen van de DEC zoals hierboven vermeld).

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag luidt: rechtvaardigt het verbeteren van de kwaliteit van onderzoek naar effectieve gezondheidsinterventies rond bijvoorbeeld metabole gezondheid en het tegengaan van vergiftigingen – door middel van training, kwaliteitsborging van methoden en het testen van nieuwe technieken – de inzet van 1.600 dieren (muizen, ratten en cavia's, veelal surplusdieren) en hun lichte tot matige ongerief daarbij?
2. Kwaliteit van onderzoek is essentieel om goede resultaten te verkrijgen van onderzoek naar effectieve gezondheidsinterventies rond bijvoorbeeld metabole gezondheid en het tegengaan van vergiftigingen, onderwerpen van onderzoek waar dit instituut zich vooral mee bezighoudt. Waar de kwaliteit van onderzoek niet op een hoog niveau wordt gehouden, is de inzet van proefdieren sowieso ongepast. Daar komt bij dat het project zelf naar alle waarschijnlijkheid zal bijdragen aan vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven. Het ongerief van de dieren is licht tot matig, en het gaat voor het overgrote deel om surplusdieren die toch al gedood zouden worden. Dit maakt het belang voor de samenleving als geheel relatief groot, inclusief het belang voor toekomstige proefdieren.
3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen om door middel van training, borging van kwaliteit van apparatuur en het testen van nieuwe technieken, de kwaliteit van onderzoek bij dit onderzoeksinstituut op een hoog niveau te houden, en zo bij te dragen aan onderzoek naar effectieve gezondheidsinterventies rond voornamelijk metabole gezondheid en het tegengaan van vergiftigingen. De DEC weegt het voordeel hiervan zwaarder dan het nadeel voor de 1.600 proefdieren. De DEC vindt het belangrijk dat medewerkers goed getraind worden en dat

technieken verbeterd en vernieuwd worden waar dat voordeel oplevert voor kwaliteit van onderzoek of de 3 V's. Op grond van het bovenstaande is de DEC TNO van mening dat het gebruik van de dieren voor dit project gerechtvaardigd is.

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. Vanwege de onzekerheid met betrekking tot de nieuwe technieken die in bijlage 3 beschreven zijn, adviseert de DEC TNO de CCD om hier een zeer specifiek maximum aan het ongerief te stellen. Wij adviseren dat maximaal 5% van de dieren gebruikt in deze bijlage wakker mag worden uit anesthesie. Daarmee hebben de onderzoekers de ruimte om het succes van eventuele chirurgische technieken uit te testen, maar wordt tegelijk geborgd dat het bij onderzoek op grond van deze bijlage echt alleen om het uittesten van de inzetbaarheid van technieken gaat.

NB: De DEC heeft het voornemen gehad als voorwaarde te stellen dat het gebruik van bijlage 3 alleen kan gebeuren ten dienste van onderzoek dat reeds specifiek vergund is door de CCD voor deze vergunninghouder. Dit is kenbaar gemaakt aan de aanvrager. Deze heeft deze voorwaarde toen zelf als garantie opgenomen in de aanvraag onder 3.4.3 (laatste zin: "Per uit te testen techniek zal het ongerief en de extra verkregen informatie passen binnen een door de CCD vergund projectvoorstel."). Hiermee is de voorwaarde geborgd en heeft de DEC besloten deze niet meer toe te voegen aan het advies.

☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. De volgende knelpunten/dilemma's zijn naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

De DEC merkt op dat er 3 vragenrondes nodig waren voor zij een goede ethische afweging kon maken. Dit had niet zozeer te maken met de zwaarte van de afweging, als wel met het feit dat de DEC twee rondes lang bleef vinden dat er zaken in de aanvraag niet klopten, dan wel incompleet waren. Na de derde ronde kon de afweging wel plaatsvinden en viel deze positief uit.