

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

1. Aanvraagnummer :
2. Titel van het project : Determining the immune modulating effects of therapeutics
3. Titel van de NTS : Onderzoek voor de ontwikkeling van medische producten die een effect hebben op het immuunsysteem

### 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: 28-6-2017
- ☐ aanvraag compleet:
- ☒ in vergadering besproken: 4-7-2017
- ☐ anderszins behandeld:
- ☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 7-7-17 (vragen) tot 13-7-17 (antwoorden)
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermin met max. 15 werkdagen:
- ☒ aanpassing aanvraag: 13-7-17
- ☒ advies aan CCD:

### 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: 7-7-17
- Datum antwoord: 13-7-17
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
- Gestelde vragen en antwoorden:

1. Een expert binnen de DEC geeft aan dat u de termen *immunogenicity* en *immunomodulating* regelmatig gebruikt alsof deze uitwisselbaar zijn, terwijl dit niet zo is (*immunogenicity* ≠ *immunomodulating*). Voorbeelden hiervan zijn te vinden onder 3.2 van het projectvoorstel, maar ook in appendix 2 waarin u de *“immune modulatory capacity of medical products”* wilt testen terwijl de titel verwijst naar *“indirect immunogenicity testing”*. Kunt u het gebruik van deze termen op alle plaatsen goed nalopen en corrigeren, om alle verwarring hierover weg te nemen? Heeft u hier vragen over, dan kunnen wij u in contact brengen met deze expert.

Bij het lezen van de aanvraag, met bovenstaande vraag in het achterhoofd, snap ik de ontstane verwarring: In de aanvraag en bijlages heb ik *immunogenicity* en *immunomodulatory* opgesplitst (zie track changes in de documenten voor exacte wijzigingen). Ook heb ik de bijlages hernoemd, wat hopelijk ook bijdraagt aan het duidelijk maken van het doel van de experimenten onder de aanvraag (en dan met name van beide bijlages).

2. Onder 3.1, Background, schrijft u: *“Since the first vaccine was prepared by Edward Jenner there has been a major progress in the development of methods to treat and prevent a wide range of diseases. This has resulted in many types of medical products such as medicines, vaccines and biological products capable of curing, managing or preventing disease. The basis of these beforementioned medical products is that they are capable of activating, suppressing and/or modifying the human immune system in such a way that the immune system is capable of managing or clearing the disease in question.”* Wij hebben uitgebreid gediscussieerd over de juistheid van de laatste zin. Kunt u deze nader toelichten en indien nodig preciseren?

De tekst onder 3.1 is anders opgebouwd en *immunogenicity* en *immunomodulatory* zijn opgesplitst (zie track changes).

3. U maakt onderscheidt tussen *direct* en *indirect immunogenicity testing*. Hoewel u dus expliciet bent over de tweedeling in uw onderzoek, heerst er bij de DEC twijfel over wat het project precies inhoudt. Gaat het in bijlage 1 bijvoorbeeld om stoffen die ontwikkeld zijn om het immuunsysteem te beïnvloeden of stoffen die dat als onbedoelde bijwerking doen? Of beide? De verwarring is mede ontstaan door de zin in 3.2, Purpose: *The common derivative of the studies that will be performed under this project is that we will test products that are designed to activate, suppress or modify the human immune system*

Zie antwoorden hierboven en wijzigingen in woordkeuze in de aanvraag: In bijlage 1 gaat het niet om het testen van onbedoelde bijwerkingen van stoffen, maar het gaat juist in de gehele aanvraag om stoffen die ontwikkeld zijn om een immuunrespons op te wekken danwel te moduleren.

4. Er is sprake van opdrachtonderzoek. In 3.4, Strategy, missen wij hoe u in uw strategie omgaat met de behoeften en wensen van opdrachtgevers.

Aangepast onder kopje 3.4 door de volgorde in de alinea aan te passen naar de volgorde hoe wij dit proces met de klant begeleiden. In het kort: Als er een aanvraag binnenkomt word er een SD aangesteld die de studietoelichting wetenschappelijk en ethisch bediscussieert met de klant en feedback geeft om het design waar nodig aan te passen/danwel feedback geeft hoe het beste een design op te stellen om de vraag van de klant te beantwoorden. Hopelijk is de rol van de opdrachtgevers en ons als CRO nu voldoende verduidelijkt.

5. In bijlage 1 onder 2.A schrijft u *“the immune system will respond more vigorously to the second contact with a given product than the first contact”*. Wij begrijpen dit niet helemaal. Een tweede contact kan juist ook een lichtere reactie oproepen. Slaat *“vigorously”* op de werking van het immuunsysteem of op de reactie van het lichaam? Kunt u dit verduidelijken?

Deze zin beschrijft met name vaccins die erop gericht zijn om antilichamen te induceren: In veel gevallen zorgt een tweede contact met een antigeen voor een verhoogde respons, d.w.z. een snellere/verhoogde productie van antilichamen in respons op een tweede contact met hetzelfde antigeen. Er is nu toegevoegd: *‘An immunization protocol, e.g. designed to induce antibodies to a certain antigen, generally includes at least two dosage moments as the immune system will respond more vigorously to the second contact with a given product than the first contact’*.

6. Ook hebben wij vragen bij de aantallen dieren die u inzet. Kunt u uw strategie met betrekking tot *experimental design* en statistiek toelichten? In beide bijlagen is onder 2.A sprake van de

methodiek van *unequal group sizes*. Wij zien dit echter niet terug in de voorbeeldtabellen van bijlage 2 (2.A), niet bij de aantallen dieren die u wilt inzetten (2.B van beide bijlagen), en ook niet bij *Reduction* (2.D van beide bijlagen). De DEC had bijvoorbeeld in uw inschatting van de benodigde aantallen dieren de statistische strategie met betrekking tot de *unequal group sizes* verwacht.

In de bijgevoegde voorbeelden in bijlage 2 is inderdaad geen *unequal group size* toegepast aangezien voor deze studies op dit moment nog niet voldoende historische data beschikbaar zijn. Wat betreft aantallen dieren, er is een schatting per experiment gemaakt en voor het gemak is deze berekening gebaseerd op gelijke groepsgroottes, desondanks blijft het een reële schatting van het aantal dieren per experiment (ook al kan het zijn dat aantal dieren niet in gelijke aantallen over de groepen verdeeld zijn). Rationale: Er wordt voor de start van elke studie met de klant gecommuniceerd over de groepsgroottes en de (statistische) onderbouwing daarvan. Hierin wordt, indien mogelijk op basis van historische data, ook de optie van ongelijke groepsgroottes meegenomen. In bijlage 2 heb ik als toevoeging onder 2.B toegevoegd: 'Both the historical data from previous studies and/or results from literature will lead to a scientific and statistical backing of the group size. Where applicable, unequal group sizes will be used.' Onder 2D staat in beide bijlagen al genoemd dat 'de optimale groepsgroottes voor de studie m.b.v. statistiek bepaald wordt...' Hier valt ook het gebruik van *unequal group sizes* onder.

7. In bijlage 2 onder 2.B zien wij niet goed hoe u de keuze voor het diermodel relateert aan het doel van de studie. Wat hier mogelijk meespeelt is de verwarring tussen het testen van effectiviteit en het opsporen van bijwerkingen (zie onze eerdere vraag hierover). Bij de passage over ratten begrijpen wij niet wat de relevantie is van eigenschappen van de rat op het gebied van cognitie en geheugen. Daarnaast geeft de door u genoemde referentie de DEC hierover ook geen extra informatie, en bovendien wordt hiermee de link tussen de rat en de inzetbaarheid daarvan voor het project niet verduidelijkt.

In bijlage 2 worden alleen muizen beschreven. Ik heb aangenomen dat bovenstaande vraag over het stuk onder 2B in bijlage 1 gaat: Hier staat inderdaad een potentiële motivatie voor het gebruik van ratten beschreven. Ik heb hier gekozen voor twee voorbeelden (fysiologie en geheugen) waarbij ratten in efficacy modellen (buiten de scope van dit project) specifiek daarvoor uitermate geschikt zijn. De relevantie zit hem dan ook alleen het volgende hypothetische voorbeeld: Als je voor efficacy studies (in dit voorbeeld cognitie en geheugen studies) ratten gebruikt, omdat de klant bezig is met het ontwikkelen van een product (medicijn/vaccin) voor een neurologische aandoening, dan is het vanzelfsprekend om studies onder ditzelfde project waarbij de vraag alleen immunogeniciteitsbepaling van dat product is ook ratten te gebruiken i.v.m. de transleerbaarheid van de resultaten tussen de immunogeniciteits en efficacy testen. Cognitie en geheugen zelf is bij gebruik van ratten onder dit project dus niet relevant. Om het te verduidelijken heb ik één van de voorbeelden weggelaten. De genoemde referentie bespreekt inderdaad de rat als diermodel in het algemeen, niet specifiek voor cognitie. De tekst is nu geworden:

'An example of why rats may be the preferred species for testing of certain medical products they are capable of learning a wide variety of tasks and are therefore the preferred species for cognitive research (these cognitive studies itself are outside the scope of this proposal). So, in this project, for example, if a compound intended for neurological diseases needs to be tested, rats will be used to make the results of the immunogenicity studies more translatable to the eventual efficacy studies (or the other way around (Iannaccone and Jacob, 2009 Rats, Disease models and mechanisms)).'

8. In bijlage 2 onder 2.C bent u waarschijnlijk een kruisje vergeten zetten. Maakt u dit in orde?

Inderdaad gemist, excuses, is aangepast.

9. In de NTS onder 3.3 begrijpen we niet wat u bedoelt met "dan wordt voor deze dieren een aanvraag gedaan".

Aangepast naar: 'Als blijkt dat het medische product alleen kan worden getest in een rat, cavia of konijn dan zal het product in een van deze diersoorten worden getest.'

10. In de NTS onder 3.5 kloppen de percentages bij de ongeriefcategorieën wel met die van bijlage 1 (2.K), maar niet met die van bijlage 2 (2.K). In bijlage 2 is sprake van andere percentages. Wij verwachten dan ook dat u in de NTS uitkomt op percentages die tussen beide in liggen, rekening houdend met de aantallen dieren per bijlage.

Aangepast, hierbij gerekend met geschatte aantal dieren per bijlage en bijbehorende verwachte percentages ongerief, waarbij ik uitkom op: 'Het grootste deel van de dieren (>65%) zal naar verwachting last hebben van milde klachten als gevolg van de behandeling. Minder dan 35% van de dieren zullen matige klachten vertonen.'

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. Het gaat om een groeiend onderzoeksveld: het activeren of aanpassen van het immuunsysteem om ziekteverwekkers aan te pakken. Het is opdrachtonderzoek, en daarmee is het sterk afhankelijk van wat de klant vraagt. Echter, door een duidelijke indeling in "immunogenicity testing" en "testing of immunomodulating properties", en de wijze waarop deze twee typen onderzoek bijdragen aan het overkoepelende doel, is er voor de DEC een duidelijke samenhang. Dit maakt een totale ethische afweging mogelijk.
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 (translationeel of toegepast onderzoek) sluit aan bij de hoofddoelstelling(en): de immunogeniciteits- of immunomodulerende eigenschappen van bestaande of nieuwe medische producten vaststellen.

#### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van het project is: de immunogeniciteits- of immunomodulerende eigenschappen van bestaande of nieuwe medische producten vaststellen. Het uiteindelijke doel van het project is bijdragen aan de ontwikkeling van vaccins en andere medische producten voor diverse aandoeningen. Het betreft opdrachtonderzoek. Dit betekent dat de klant bij de onderzoeksinstelling komt met het verzoek eigenschappen van potentiële medische producten te onderzoeken, met als doel deze, indien van toegevoegde waarde, op de markt te brengen. De DEC ziet dat het uiteindelijke doel met dit projectvoorstel behaald kan worden, en dat met het beschreven onderzoek een bijdrage aan dit doel reëel is. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel. De DEC heeft gediscussieerd over de vraag of de stelling juist is (zoals aanvankelijk geponeerd in 3.1) dat alle



medicijnen via het immuunsysteem werken, en heeft daar een kritische vraag over gesteld (vraag 2). De aanvrager heeft daarop in 3.1 een mindere stellige positie ingenomen en de reikwijdte realistischer geformuleerd.

5. De belangrijkste belanghebbenden en (daarna genoemd) bijbehorende waarden die in het geding zijn binnen dit onderzoeksproject, zijn:
- personen die nu of in de toekomst lijden of potentieel lijden aan een breed spectrum aan aandoeningen die te bestrijden zijn met vormen van immunotherapie > leven, gezondheid, welzijn en/of het kunnen ontplooiën van activiteiten;
  - de proefdieren (muizen en mogelijk ratten, cavia's en konijnen) > leven, gezondheid, welzijn en/of het kunnen vertonen van natuurlijk gedrag;
  - de opdrachtgevers > commercieel belang, winst;
  - de uitvoerende organisatie als geheel > commercieel belang, winst;
  - 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. De DEC baseert dit oordeel op de informatie onder 3.2, waar beschreven staat dat de medewerkers (waaronder immunologen en biotechnici) de kennis, kunde en ervaring hebben om dit onderzoek goed uit te voeren en effecten tijdig en nauwgezet vast te stellen.
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 heeft hierover wel gediscussieerd, en ook heeft zij er vragen over gesteld aan de aanvrager. Er bleek verwarring te zijn over passende terminologie en over welke soorten stoffen er zouden worden getest. Met het beantwoorden van de vragen 1 en 3 hierover, en met de bijbehorende aanpassingen in het projectvoorstel, is deze verwarring adequaat weggenomen. Er wordt nu duidelijk onderscheid gemaakt tussen *immunogenicity* en *immunomodulatory effects*. Hoewel er onzekerheden zijn vanwege de onvoorspelbaarheid van opdrachtonderzoek, heeft de aanvrager door het beschrijven van de strategie om met deze onzekerheden om te gaan, een duidelijk en concreet plan geschreven. Dit is nog aangescherpt met het antwoord op vraag 4 van de DEC, waarmee duidelijk werd dat er per opdracht een projectleider wordt aangesteld die op kritische wijze in gesprek gaat met de klant om samen met diverse deskundigen tot een passende opzet van de specifieke studie te komen.

### *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 ongerief is licht tot matig, en wordt veroorzaakt door handelingen (bijvoorbeeld: het toedienen van stoffen, bloedafname) en door reacties op de stoffen zelf. Op basis van ervaring kan de aanvrager stellen dat ernstig ongerief niet aan de orde zal zijn. De DEC acht de inschatting dat minder dan 35% van de dieren tot matig ongerief zal komen, passend.
12. De integriteit van de dieren wordt enkel aangetast in die zin dat zij als proefdier worden gebruikt. Er is geen andere 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. Op grond van bijlage 1 wordt niet verwacht dat dieren humane eindpunten bereiken (zie 2.J). Dit kan alleen in geval van uitzondering voorkomen bij onvoorziene bijwerkingen van stoffen (zie 2.K). In bijlage 2 is wel sprake van structureel toegepaste humane eindpunten, en wel voor maximaal 0,5% van de dieren. Bij ziekteverschijnselen zal het dier nauw geobserveerd worden en in overleg met de IvD en de dierenarts tijdig geëuthanaseerd. De DEC is van mening dat de aanvrager hiermee de vragen passend heeft beantwoord binnen de mogelijkheden van de diverse potentiële studies, en het welzijn van de dieren wat betreft humane eindpunten goed heeft geborgd.

### *3V's*

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er nog geen geschikte vervangingsalternatieven zijn voor het complexe proces van een afweerreactie in het lichaam.
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 worden concrete stappen genomen (projectleider, gesprekken, statistische berekening, gebruik van historische data) om een optimaal aantal dieren in te zetten.

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. Factoren die dit bewerkstelligen zijn onder andere de goed getrainde en ervaren medewerkers en de dagelijkse controle van de dieren.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

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

18. Er kunnen in de studies volgens de bijlagen verschillende aantallen mannelijke en vrouwelijke dieren worden ingezet. De aanvrager motiveert dit grondig. Factoren die een rol spelen zijn: historische data, beschikbare dieren, onderzoeksvraag, vermindering van het aantal dieren, verfijning met betrekking tot verwacht vechtgedrag, en eventuele geslachtseisen van vervolgonderzoek. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager hiermee in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om telkens opnieuw het meest passende geslacht van de dieren te bepalen.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood. Dit is noodzakelijk om lichaamsmaterialen of bloed te verzamelen ten behoeve van het onderzoek. De dieren worden met een passende methode gedood, namelijk volgens bijlage IV van de EU-richtlijn.
20. Omdat in het projectvoorstel muizen worden gebruikt (en in bijlage 1 eventueel ratten, konijnen en cavia's, zie de voorwaarde in het advies hierna), 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, nadat met beantwoording van de vragen 9 en 10 van de DEC onvolkomenheden zijn weggewerkt.

### **D. Ethische afweging**

1. De centrale morele vraag luidt: rechtvaardigt het vaststellen van de immunogeniciteits- of immunomodulerende eigenschappen van bestaande of nieuwe medische producten, met als uiteindelijk doel bijdragen aan de ontwikkeling van vaccins en andere medische producten voor diverse aandoeningen, de inzet van 10.800 dieren (muizen, en eventueel ratten, konijnen en cavia's, zie de voorwaarde in E hierna) en hun lichte tot matige ongerief daarbij?

2. Immunotherapie is actueel en veelbelovend. Het is belangrijk voor de mens als patiënt en daarmee voor de gehele samenleving dat deze ontwikkeling op een goede manier wordt doorgezet, om het immuunsysteem te kunnen activeren of aanpassen om ziekteverwekkers aan te pakken. Hiermee kunnen diverse aandoeningen worden voorkomen of genezen. Het gaat anderzijds wel om een groot aantal dieren met licht tot matig ongerief. Het belang voor de dieren is door hun hoge aantal ook redelijk groot.
3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstellingen om medicijnen te testen op immunogeniciteits- en immunomodulerende eigenschappen, en zo bij te dragen aan de ontwikkeling van vaccins en andere medische producten voor diverse aandoeningen. De DEC weegt het voordeel hiervan zwaarder dan het nadeel voor de 10.800 proefdieren, al is hun aantal groot. Dit wordt mede ingegeven doordat het ongerief beperkt blijft tot maximaal matig. De DEC vindt het belangrijk dat de ontwikkelingen in veelbelovende immunotherapie doorgaan en ingezet kunnen worden voor ziektebestrijding. 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.

De DEC beseft dat met het antwoord op vraag 6 geen volledige garantie is gegeven van het zo goed mogelijk verminderen van het aantal dieren. Zij stelt voor als voorwaarde op te nemen dat de opzet van elke studie met de IvD wordt doorgesproken om het optimale aantal dieren vast te stellen en het eventuele gebruik van ongelijke groepsgroottes toe te passen.

De DEC beseft dat met het antwoord op vraag 9 maar beperkt duidelijkheid is verkregen over het eventuele inzetten van ratten, konijnen of cavia's in plaats van muizen. De DEC kan dit accepteren omdat dit voor het ongeriefniveau niet hoeft uit te maken, en omdat duidelijk is gemaakt dat het afwijken van de muis alleen wordt toegepast als dit om wetenschappelijke redenen van belang is. Desalniettemin adviseert de DEC om de vergunning af te geven voor de inzet van uitsluitend muizen. Bij het voornemen om de genoemde andere diersoorten in te zetten, kan een gemotiveerd verzoek tot wijziging worden ingediend bij de CCD om het wetenschappelijk belang hiervan te specificeren.

☐ 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 heeft vooral gediscussieerd over een aantal



onduidelijkheden in het oorspronkelijke projectvoorstel. Deze onduidelijkheden bemoeilijkten de ethische afweging. Met de beantwoording van de vragen konden deze onduidelijkheden worden weggenomen, met uitzondering van de inzet van andere dieren dan muizen, waarover dan ook een voorwaarde is opgenomen.