

Advies [REDACTED]

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: *AVD 50100 2022 16436*
2. Titel van het project: *Ex vivo bestuderen van orgaanfuncties en de kinetiek en effecten van stoffen in darm, lever en/of nier*
3. Titel van de NTS: *Bestuderen effecten van stoffen in varkensdarm, -lever en/of -nieren*
4. Type aanvraag:
 - ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
 - ☐ wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: *3/10/22*
 - aanvraag compleet: ...
 - in vergadering besproken: *19/10/22*
 - anderszins behandeld: ...
 - termijnonderbreking(en) *van 23/10/22 tot 28/11/22 en van 1/12/22 tot 2/12/22*
 - besluit CCD tot verlenging adviestermijn met max. 15 werkdagen: *n.v.t.*
 - aanpassing aanvraag: *28/11/22 en 2/12/22*
 - advies aan CCD: *6/12/22?*
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. *De aanvraag is afgestemd met, en heeft instemming van de IvD.*
8. Eventueel horen van aanvrager: *N.v.t.*
 - Datum:
 - Plaats:
 - Aantal aanwezige DEC-leden:
 - Aanwezige (namens) aanvrager:
 - Gestelde vraag/vragen:
 - Verstrekt(e) antwoord(en):
 - Het horen van de aanvrager heeft *wel/niet* geleid tot aanpassing van de aanvraag
9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: *23/10/22 en 1/12/22*
 - Gestelde vraag/vragen: *zie hieronder*
 - Datum antwoord: *28/11/22 en 2/12/22*
 - Verstrekt(e) antwoord(en): *zie hieronder*
 - De antwoorden hebben wel geleid tot aanpassing van de aanvraag

De door de DEC gestelde vragen en de gegeven antwoorden:

Projectaanvraag

3.1 Achtergrond

1. Zou u bij de achtergrond willen toelichten hoeveel (bijvoorbeeld in geschatte percentages) u aan materialen heeft kunnen gebruiken van dieren uit het slachthuis ten opzichte van proefdieren?

Hieronder vindt u een overzicht van het aantal varkens welke we verkregen hebben via het slachthuis of restmateriaal van andere instituten in vergelijking met het aantal varkens die we via onze 'eigen CCD' hebben verkregen. In het verleden was dus meer dan 90% van het weefsel verkregen via restmateriaal. Dit hebben we toegevoegd aan 3.4.2

Registratie jaar	Varkens via slachthuis / andere instituten	Eigen CCD
2021	40	3
2020	53	4
2019	26	3

Het gaat hierbij met name om proeven waarbij de levers en nieren gebruiken voor ex vivo onderzoek. Slechts in specifieke gevallen (bijv bij restricties aan gewicht, voeding en/of stress van het dier) gebruiken we hiervoor een proefdier. Darmweefsel kunnen we in veel gevallen niet gebruiken uit slachthuisdieren, omdat de tijd tussen euthanasie en oogsten van de organen te lang is (warme ischemie tijd te lang). Hiervoor maken we dan meestal gebruik van dieren die voor andere doeleinden geëuthanaseerd worden.

2. Zou u ook bij benadering kunnen aangeven hoeveel proefdieren nodig zouden zijn geweest in het voorgaande (nog lopende?) project, als u geen onderzoek met weefsels had kunnen uitvoeren, maar onderzoek in proefdieren had moeten doen?

Dit is een moeilijke inschatting. Een hele ruwe maat zou zijn dat het aantal gebruikte dieren in de studies (proefdieren en overige) maal 24 (gemiddeld aantal condities, incubaties en experimentele herhalingen die we in een in vitro proef meenemen. Voor registratiejaren 2019 t/m 2021 waren er zoals hierboven vermeld 129 dieren gebruikt voor het inzetten van de in vitro experimenten. Als het onderzoek in proefdieren had moeten worden uitgevoerd waren hiervoor tenminste $(129 \times 24) = 3096$ dieren noodzakelijk geweest, een toename van $(3096-129) = 2967$ dieren.

3.2.2 Haalbaarheid

3. Zou u een overzicht kunnen geven van wat volgens de referenties de toegevoegde waarde is van het gebruik van ex-vivo-weefsel?

Humaan ex vivo weefsel is de gouden standaard, maar beperkt beschikbaar. Door gebruik te maken van varkensweefsel wordt de humane fysiologie zo goed mogelijk benaderd zonder dat daar een volledige dierproef voor nodig is. In minder translationele modellen, zoals knaagdieren of in vitro onderzoek met cellijnen (o.a. Caco-2, Hu-7, MDCKII cellen) zijn de resultaten minder goed te vertalen naar de mens.

Zoals uit de reeds in de aanvraag opgegeven referenties blijkt is de toegevoegde waarde van ex vivo weefsel heel divers en veelzijdig. De weefsels worden toegepast voor de bestudering van darmabsorptie van farmaceutische en voedingsingrediënten tot het meten van darmgezondheid, en van het bepalen van first pass effect door de lever tot glomerulaire filtratie door de nier. Dus de toegevoegde waarde is er zowel voor veel fundamentele onderzoeksvragen als gerichte toepassingsmogelijkheden voor farmaceutische en voedingsbedrijven.

Aanvullende vraag: U schrijft dat humaan ex vivo weefsel beperkt beschikbaar is. Kunt u hier iets meer over vertellen? Hebt u hierover goed contact met naburige medische centra? Wat is het knelpunt? Doet u moeite om deze situatie te verbeteren?

We doen ons uiterste best om zo veel mogelijk humaan weefsel te gebruiken. De beperkende factor is niet de frequentie waarmee we humaan weefsel kunnen krijgen, maar meer de grootte van het stukje dat we kunnen krijgen. Hierdoor kunnen we geen grote studies met humaan weefsel uitvoeren omdat het aantal condities dat we kunnen testen beperkt is. In veel gevallen kiezen wij en/of klanten er dan voor om in een eerste fase veel condities te testen op varkensweefsel en dit vervolgens met een beperkt aantal condities te verifiëren met humaan weefsel.

3.3.2 Belanghebbenden

4. Is er ook sprake van een commercieel belang dat u kunt vermelden?

TNO voert zowel fundamenteel wetenschappelijk als commercieel onderzoek uit. In het geval van studies met ex vivo weefsel, heeft TNO ook een commercieel belang bij het uitvoeren. Bij 3.3.2 staat nu: "TNO heeft zowel wetenschappelijk als commercieel belang bij dit onderzoek. TNO wil excellent onderzoek verrichten om nieuwe therapieën naar de markt te helpen. In sommige gevallen zijn hierbij dierproeven de meest adequate manier om deze vraagstelling te beantwoorden."

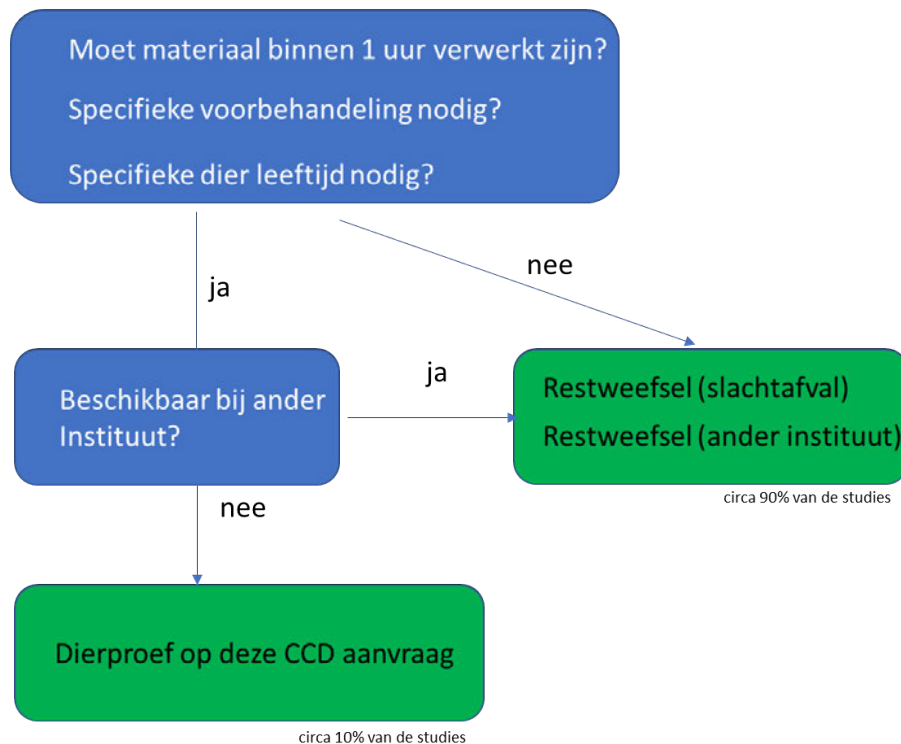
Strategie

5. Is u altijd bekend wat het onderliggend doel van de klantvraag is, en kan het voorkomen dat u een aanvraag afwijst?

Zeker, zonder die kennis kunnen we een proef niet optimaal opzetten. Het kan inderdaad zijn dat we een klantvraag afwijzen omdat de betreffende vraag niet onderzocht kan worden in het huidige model, of er kennis/expertise ontbreekt. Het kan ook zijn dat de achtergrond van de vraagstelling van de klant niet past bij missie van TNO, bijvoorbeeld wanneer het gaat om een vraag vanuit de tabaksindustrie.

6. Kunt u een schema maken op basis waarvan u de keuze maakt ('go/no-go') voor materiaal afkomstig van het slachthuis of materiaal dat zo 'vers' mogelijk uit een dier moet worden gehaald en waarvoor u een dier moet aankopen?

In onderstaand schema hebben we de belangrijkste overwegingen voor de keuze van vers- of restmateriaal vermeld. Dit schema is toegevoegd aan 3.4.2



Bijlage

2.A Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

7. Uw bijlage is in een verouderd formulier opgesteld, waardoor enkele (nieuwe) vragen niet zijn beantwoord. Kunt u uw bijlage in het actuele formulier aanleveren?

De bijlage is overgezet naar het huidige format.

8. In een aantal gevallen zult u voorafgaand aan het doden van het dier een stof toedienen. Kunt van de toedieningsroutes opnemen wat de frequentie zal zijn? Dat is op dit moment lastig in te schatten. Tot nu toe hebben we dit nog niet toegepast en we hebben hier nog geen historische data van, maar willen deze optie graag behouden in de aanvraag. Grove inschatting is dat wanneer we stoffen moeten toedienen dit grotendeels via het dieet zal worden toegediend (oraal), en slechts klein percentage (e.g. 10-20%) via i.v. of i.m. toediening.

9. Kunt u dit ook doen voor de afname van biologisch materiaal als dit zal zijn vóór het dier (eventueel onder anesthesie) zal worden gedood? Ook hier is de inschatting voor de frequentie voor de afname van biologisch materiaal nog niet te onderbouwen aan de hand van historische gegevens. De inschatting is dat dit slechts in 10-15% van de studies zal plaatsvinden. Indien we biologisch materiaal van het dier moeten verkrijgen voordat het dier wordt gedood dan zal dit gaan om afname van bloed en/of het verzamelen urine/feces.

10. Klopt de aanname dat indien u een varken een stof heeft toegediend de vraag van één klant beantwoord kan worden, en dat bij uitname van weefsel van een naïef dier dat voor meerdere klanten zou kunnen zijn?

Correct, dit zal in de meerderheid van de gevallen wel zo zijn, maar is ook afhankelijk van type stof dat toegediend wordt.

11. In de NTS wordt vermeld dat er ook sprake kan zijn dat u een gen uitschakelt. Kunt u dat opnemen en specificeren in deze bijlage of verwijderen uit de NTS?

We hebben dit verder gespecificeerd in de bijlage. Bij A. hebben we nu de volgende zinnen toegevoegd: 'Ook kan het voor onderzoek naar de orgaanfunctie nodig zijn om specifieke genen of genproducten te inactiveren door middel van virale transfectie met AAV-vectoren.' en 'Ook kan het voor onderzoek naar de orgaanfunctie nodig zijn om specifieke genen of genproducten te inactiveren door middel van virale transfectie met AAV-vectoren.'

Bij F hebben staat nu: Als voor de oplaaddosis, AAV-transfectie of microdosering een injectie of infusie nodig is die niet onder anesthesie kan plaatsvinden is het ongerief licht (1-2%).'

Aanvullende vraag: In 2.A, bovenaan pagina 2 staat tussen de zinnen het woord "Varken". Mogen wij aannemen dat dit een redactiefout is?

Dit was inderdaad een fout. Bijgevoegd het gecorrigeerde document.

2.B De dieren

12. U baseert de aantallen dieren die u nodig heeft op capaciteit van de instelling. Verwacht u die capaciteit ook geheel nodig te hebben, bijvoorbeeld op basis van aantallen uit het verleden? Met andere woorden: kunt u de aantallen dieren anders onderbouwen dan op basis van capaciteit?

Capaciteit is hier met name de beperkende factor voor het maximaal aantal dieren, maar in de praktijk zal dit aantal inderdaad veel lager liggen. Gebaseerd op historische aantallen verwachten we minder dan 10 dieren per jaar op deze vergunning te moeten bestellen, maar we zien ook dat de marktvraag toeneemt en willen deze groei graag meenemen in de aanvraag.

13. Kunt u uitleggen wat u bedoeld met SPF en ook of de slachthuisdieren van dezelfde kwaliteit zijn? Zo niet maakt dat uit voor het onderzoek?

De meeste slachthuisdieren zullen in de regel gezonde dieren slachten die ook de bekende pathogenen niet hebben die in Specified Pathogen Free (SPF) worden uitgesloten. Het is zelfs zo dat veel varkenshouders zijn inmiddels ook overgestapt op SPF condities. Maar we zijn ons bewust van mogelijke verschillen en verwachten dat hier met name op het gebied van het darm microbiom verschillen kunnen zijn. We hebben dit nog niet terug gezien in de resultaten, maar in de komende jaren zal dit onderzoek op het gebied van darmmicrobiota uitgebreid worden.

2.D Vervanging, vermindering verfijning

14. Indien u stoffen aan de dieren gaat toedienen, verwacht u hier dan bijwerkingen van? Zo ja, wilt u die dan vermelden en aangeven hoe u verfijnt?

Hier verwachten we geen tot weinig bijwerkingen. Uiteraard zal hier bij en na het toedienen van de stof goed op gemonitord worden en tijdig actie

ondernomen om te voorkomen dat het ongerief de classificatie licht zal overschrijden. Bij 2F staat nu de volgende zin: "Hoewel dit niet wordt verwacht, zal bij optreden van onbekende bijwerkingen die een negatieve invloed hebben op het welzijn van het dier de toediening direct worden gestopt en indien nodig het dier uit experiment worden genomen."

2.G Huisvesting

15. Zou u voor de transparantie willen aangeven dat u – zoals wij vernamen van uw IvD – de dieren gaat huisvesten bij een andere instelling met vergunning en dat het toezicht wordt gedelegeerd naar de IvD van die instelling?

Bij 2C (nieuwe format) heb ik nu <Ja> aangevinkt en als extra toelichting 'Dieren worden bij een andere instelling met vergunning gehuisvest en het toezicht wordt gedelegeerd naar de IvD van die instelling.' toegevoegd.

2.K Classificatie ongerief

16. Kunt u de handelingen die het dier wakker ondergaat opnemen? Kunt u ook het cumulatieve ongerief niet als een marge opnemen maar als een eenduidig (geschat) percentage en dit beargumenteren?

Bij 2F (nieuwe format) zijn de marges in de geschatte percentages vervangen door maximale waarde die er eerder vermeld stond. In de tekst is vermeld dat er 'Bij proeven waarbij dieren vooraf behandeld worden met therapeutica, AAV-vector of een microdosering van een tracer kan het ongerief licht zijn door de effecten van de toegediende stof'. Ook is onderstaande tabel toegevoegd met daarin de percentages en het ongerief vermeld.

	Procedure	Percentage van de dieren	Ongerief
1	Handelingen onder terminale anesthesie	90% (n=107)	Terminaal
2	Als 1 +Toediening via dieet	3% (n=4)	Licht
3	Als 1 + Toediening onder terminale anesthesie	3% (n=4)	Licht
4	Als 1 + Toediening voorafgaand aan terminale anesthesie	4% (n=5)	Licht

Omdat we nu de correcte versie van het document voor de bijlage gebruiken zijn er een aantal vragen beantwoord die in het voorgaande document niet vermeld waren. Dit betreft:

Bij 2D, pijn en welzijnsaantasting hebben we de volgende argumentatie toegevoegd: 'Bij toedieningen via i.v of s.c route vind er kortdurend pijn plaats ten gevolge van de injectiepriek. Deze pijn is zeer kortdurend en pijnverlichting is hierbij niet van toegevoegde waarde'

Bij 2K. Bestemming van de dieren bij einde experiment is onderstaande onderbouwing gegeven: 'Doden onder terminale anesthesie. Dit is noodzakelijk om de weefsels in goede conditie te kunnen verzamelen.'

NTS

17. De NTS (inclusief titel) zijn niet publieksvriendelijk geschreven. De NTS bevat veel jargon, zoals kinetiek, absorptie, microplastics, humaan materiaal. Herschrijft u de NTS a.u.b. voor een breed, niet ingevoerd publiek.

De titel is nu aangepast naar: 'Bestuderen effecten van stoffen in varkensdarm, -lever en/of -nieren'.

Door het gehele document tekst aangepast om het beter leesbaar te maken voor een breed publiek.

18. Bij *Adverse effects*: hier is het de bedoeling dat u een omschrijving geeft, geen percentages van categorieën (die komen in een aparte tab).

Aangepast naar:

Alle dieren zullen onder anesthesie worden gebracht en tijdens de anesthesie gedood worden.

Bij enkele dieren (10%) wordt er een stof ingespoten die kan leiden tot licht ongerief zoals een rode plek bij de injectieplaats.

19. De hier gegeven percentages van de ongeriefcategorieën komen bovendien niet overeen met die in de bijlage (waar u marges opgaf). Dit geldt ook voor de aparte tab met het ongerief per categorie.

De aantallen zijn in overeenstemming gebracht met de aantallen zoals beantwoord bij vraag 16.

In de NTS ontbraken de keywords nog. De volgende keywords zijn nu vermeld: Ex vivo, Vervanging dierproeven, Kinetiek, Metabolisme

Aanvullende vraag: Heel prettig dat u zelf hebt ontdekt dat de trefwoorden ontbraken. De DEC had dit over het hoofd gezien. Echter, u hebt gekozen voor jargonwoorden. Kunt u ook bij de trefwoorden denken aan woorden die de leek als zoekterm zou intikken?

De trefwoorden zijn nu:

Werking medicijn
Vervanging dierproeven
Kinetiek
Metabolisme
Varken als model voor de mens

Gewijzigd document toegevoegd.

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. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? *et gaat om dierproeven in de zin der wet.*

2. De aanvraag betreft een *nieuwe aanvraag*.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? *De DEC is competent om hierover te adviseren.*
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom. *Er zijn geen DEC-leden uitgesloten van behandeling van de aanvraag. Wel is een selectie gemaakt uit het totale aantal leden op grond van de wettelijk en ethisch benodigde expertises voor een goede afweging. Deze werkwijze (een extra brede DEC met een selectie van leden per dossier) is afgestemd met de CCD.*

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft. *De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Het gaat om onderzoek dat in opdracht zal worden uitgevoerd. De aanvrager heeft zeer veel expertise op het gebied van belangrijke organen die een rol spelen in het bepalen van de zowel de kinetiek als het effect van geneesmiddelen en voedingsmiddelen (darm, lever en nier). Belangrijke processen hierbij zijn 1) absorptie van stoffen (met name het maag-darm kanaal), 2) distributie van stoffen in het lichaam 3) metabolisme van stoffen (lever en darm) en 4) excretie van stoffen (nier, lever). Daarnaast worden deze organen blootgesteld aan schadelijke stoffen zoals microplastics en fijnstof. De aanvragers hebben modellen ontwikkeld waarmee vragen van sponsors kunnen worden beantwoord. Deze bestaan uit in silico-modellen, waarmee resultaten kunnen worden vertaald naar een klinische setting. Het materiaal dat men nodig heeft voor deze in silico-modellen kan humaan of dierlijk van oorsprong zijn. Het humane materiaal (zoals afgekeurde donororganen, uitgenomen zieke organen of materiaal dat beschikbaar komt na operatie) is echter schaars. Daarom is het noodzakelijk om gebruik te maken van weefsel van proefdieren in translationale modellen om de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en voedingsmiddelen sneller te laten plaatsvinden en beschikbaarheid op de markt te versnellen. Men gebruikt varkensweefsels die zoveel mogelijk verkregen worden na reguliere slacht. Maar soms is direct vers weefsel nodig waardoor het wel een dierproef wordt.*
2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. *Er is geen sprake van tegenstrijdige wetgeving.*
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel. *De aangekruiste doelcategorieën sluiten aan bij de hoofddoelstelling: een deel van de opdrachten is om een fundamentele, wetenschappelijke vraag te kunnen beantwoorden (b.v. kinetiek) en een deel zal translationeel zijn (b.v. effectiviteit potentieel medicijn, effect schadelijke stof).*

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld. *Het doel van het onderzoek is het bestuderen van functie, kinetiek, metabolisme en/of effecten van geneesmiddelen, voedingsmiddelen en milieuverontreinigende stoffen in ex vivo-*

organen en/of orgaanweefsel. Het uiteindelijke doel is om de verworven kennis toe te passen op en te vergelijken met humaan materiaal (dat slechts beperkt beschikbaar is) en om verworven kennis toepasbaar te maken voor de mens en kliniek.

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden.

Wij geven hierbij een overzicht van de belangen in willekeurige volgorde, nog zonder prioritering of weging.

Morele waarden	Welzijn	Autonomie	Rechtvaardigheid
Belanghebbenden			
<i>Proefdieren (varkens)</i>	<i>Geen pijn Geen stress Gezondheid Geluk</i>	<i>Natuurlijk gedrag Bewegingsvrijheid</i>	<i>Intrinsieke waarde Integriteit Geen instrument zijn</i>
<i>Samenleving, wetenschap</i>	<i>Biologisch-medische kennis voor volksgezondheid</i>		
<i>Burgers (indirect)</i>	<i>Preventie van div. aandoeningen en bijwerkingen</i>	<i>Bewegingsvrijheid</i>	
<i>Gehouden dieren (indirect)</i>	<i>Preventie van div. aandoeningen en bijwerkingen</i>		
<i>Vergunninghouder (het hele bedrijf)</i>	<i>Economisch belang</i>	<i>Onderzoek doen</i>	<i>Concurrentiepositie</i>
<i>Onderzoekers</i>	<i>Interessant werk</i>	<i>Onderzoek doen</i>	<i>Kans op succes</i>
<i>Biotechnici</i>	<i>Interessant werk Welzijn, geen stress</i>	<i>Onderzoek (helpen) doen</i>	

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken? *Er is worden geen nadelige effecten op het milieu beschreven en de DEC heeft geen reden dit anders te zien.*

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. *De kennis en kunde is voldoende gewaarborgd. Het instituut heeft een uitstekende reputatie als onderzoeksinstelling en publiceert regelmatig het onderzoek in respectabele tijdschriften over o.a metabool onderzoek. De instelling heeft zelf geen faciliteiten voor grote dieren, maar heeft dit ondergebracht bij een andere instelling die de DEC ook kent en voldoet aan de in de wet gestelde eisen. Het toezicht op de huisvesting en de experimentele handelingen zijn gelegeerd naar de vergunninghouder.*
8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Het project is goed en navolgbaar opgeschreven:*
- a) Per wetenschappelijke of klant-vraag zal worden geïnventariseerd welke dierlijke*

materialen nodig zijn om die vraag te beantwoorden. Daarna zal worden gekeken of er gebruik gemaakt kan worden van restmateriaal of slachthuismateriaal, of dat er een dier apart voor moet worden aangevraagd indien restmateriaal niet beschikbaar is. Na euthanasie zullen de organen worden gebruikt in het experiment.

b) Daar waar mogelijk zal gebruik worden gemaakt van restmateriaal. In het verleden is 90% van het benodigde weefsel verkregen via restmateriaal van het slachthuis of andere instituten. Indien dit niet beschikbaar is of behandeling van het dier voorafgaand aan de proef noodzakelijk is, zal gebruik gemaakt worden van een voor de proef aangevraagd dier.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe. *Er is sprake van de volgende categorie:*

☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn): SPF-varkens van bekende fokker.

Er is geen erkende proefdierfokker voor varkens

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. *De dieren worden gehuisvest volgens de vereisten die zijn opgenomen in bijlage III. De aanvrager heeft zelf geen faciliteiten voor grote proefdieren, maar kan de dieren huisvesten en laten verzorgen bij een andere proefdierinstelling. Daar zullen ook de handelingen, de euthanasie en het uitnemen van organen plaats vinden.*

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe. *Het cumulatieve ongerief is correct ingeschat. Bij proeven waarbij alle handelingen plaatsvinden onder terminale anesthesie is het ongerief terminaal (90%). Indien de dieren vooraf behandeld worden met therapeutica, AAV-vector of een microdosering van een tracer kan het ongerief licht zijn door de effecten van de toegediende stof (10%). Bij orale toediening via het voer is door de handeling geen ongerief te verwachten (3%), Bij het toediening van een oplaaddosis onder terminale anesthesie is ook geen extra ongerief door de handeling (3%). Alleen als voor de oplaaddosis, AAV-transfectie of microdosering een injectie of infusie nodig is die niet onder anesthesie kan plaatsvinden is het ongerief ten gevolge van de handeling licht (4%).*

12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. *De integriteit van de proefdieren in aangetast in die zin dat zij als proefdieren worden gehouden en gebruikt. Daarnaast kunnen stoffen worden toegediend en worden alle dieren gedood.*

13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe. *Er worden geen humane eindpunten verwacht en de DEC ziet geen reden die wel op te nemen.*

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe. *De aanvrager heeft de modellen ontwikkeld om ex vivo-onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden. Maar met uitsluitend laboratoriumtechnieken zonder het gebruik van dierlijk weefsel is voor hele organen volledige vervanging nog niet mogelijk. Ook is er weinig menselijk materiaal beschikbaar om deze laboratoriumtechnieken op te zetten.*
15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe. *Het aantal te gebruiken dieren is voor zover mogelijk realistisch ingeschat. De aanvrager zal zoveel mogelijk gebruikmaken van slachthuismateriaal of restorganen afkomstig uit andere proeven en zoveel mogelijk de darm-, lever- en nierexperimenten combineren zodat er uit 1 dier meerdere organen gebruikt kunnen worden. Ook zal men na de isolatie van de organen de dieren en/of organen ter beschikking stellen voor overig kortdurend wetenschappelijk onderzoek dat onder terminale anesthesie plaats kan vinden. De onderzoekers maken deel uit van bestaande nationale samenwerkingen waarbij organen gedeeld worden en gaan samenwerkingen opzetten in een landelijk initiatief om met andere instellingsvergunninghouders zoveel mogelijk toegang te krijgen tot restmateriaal.*
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe. *De dierproeven zijn verfijnd doordat effecten van stoffen grotendeels niet meer in een levend dier worden onderzocht en daarvoor het gehele dier moet worden behandeld (met de eventuele bijwerkingen), maar dat die effecten direct op het orgaan kunnen worden bestudeerd. Voor slechts een klein deel van de te onderzoeken stoffen (ca 10%) is toedienen in het levende dier wel aan de orde, maar worden de effecten daarvan ook ex-vivo onderzocht.*
17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe. *Duplicatie is niet van toepassing, het betreft geen wettelijk verplicht onderzoek*

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. *Er zullen dieren van beide geslachten worden gebruikt, voor zover mogelijk in gelijke mate.*
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd. *De dieren worden in het kader van de proef gedood omdat de organen nodig zijn voor de verdere ex vivo-analyse.*

20. Indien dieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is. *N.v.t.*

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? *De NTS is een evenwichtige weergave van het project en is begrijpelijk geformuleerd. De DEC heeft de aanvrager geattendeerd op enkele niet-overeenkomende cijfers en op het gebruik van jargon. Helaas is er nog jargon te vinden in de trefwoorden: de DEC zou kinetiek en metabolisme liever niet als trefwoorden voor leken terugzien.*

D. Ethische afweging

22. Benoem de centrale morele vraag. *De centrale morele vraag is: weegt het doel, namelijk het bestuderen van functie, kinetiek, metabolisme en/of effecten van geneesmiddelen, voedingsmiddelen en milieuverontreinigende stoffen in ex vivo-organen en/of orgaanweefsel, met het uiteindelijke doel om de verworven kennis toe te passen op en te vergelijken met humaan materiaal, en om verworven kennis toepasbaar te maken voor de mens en kliniek, op tegen het gebruik van maximaal 120 varkens met grotendeels terminaal en voor 12 dieren maximaal licht ongerief?*
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoetgekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende. *De DEC kent aan de uiteindelijke belanghebbenden (samenleving, burgers en wetenschap) een groot belang toe. Ook de opdrachtgevers hebben een belang, maar omdat niet bekend is wie dit zijn en of de vraag wetenschappelijk wordt gesteld of met het doel medicijnen daadwerkelijk te ontwikkelen, kent de DEC daar een gering belang aan toe. De DEC heeft het belang van de instelling als commercieel ingeschat omdat het om diensten gaat die geen belang hebben in de afweging. Er is daarnaast wel een wetenschappelijk belang van de onderzoekers van de aanvrager om toe te werken naar goede, translationele in silico-modellen, hetgeen een reëel belang vertegenwoordigt. Ook de biotechnici zijn belanghebbend, zij willen mee helpen aan goed onderzoek en hebben belang bij zo min mogelijk emotionele stress. Dit belang is echter relatief klein. De proefdieren hebben als belang dat zij een goed pijn- en stressvrij leven zullen hebben. Als zij als proefdier worden gebruikt worden zij aangetast in hun integriteit omdat ze (in een beperkt aantal) stoffen krijgen toegediend en allemaal worden gedood in het kader van de proef. De DEC kent daar ook een reëel belang aan toe.*
3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel. *De DEC heeft naast de bij D2 besproken waarden mee laten wegen dat de onderzoekers voldoende kennis en ervaring hebben om het onderzoek uit te voeren en dat dit internationaal wordt erkend. De doelstelling zijn*

realistisch en haalbaar, en er wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van alternatieven. Alleen indien er geen slachthuismateriaal gebruikt kan worden en er geen humaan materiaal is, worden dieren aangekocht die bij een collega-instelling conform de gestelde huisvestingseisen worden gehuisvest en verzorgd. Uiteindelijk heeft de DEC het primaire doel van de onderzoekers en het uiteindelijke doel voor burgers, maatschappij en wetenschap zwaarder laten wegen dan de belangen van de proefdieren, die relatief laag in aantal zijn. Daardoor is de uitvoering van het beschreven onderzoek gerechtvaardigd.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- ☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
- ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - ☐ Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
 - ☐ Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
 - ☐ Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
- ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - ☐ De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - ☐ De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - ☐ De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn. *Het advies is unaniem tot stand gekomen.*

Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project.

Buiten de context: Omdat de DEC niet vooraf kan weten wat de precieze onderzoeksvragen aan de aanvrager zullen zijn, was zij nieuwsgierig naar de interne toetsing die de aanvrager doet bij een aanvraag van een klant. (Zie vraag 5 van de DEC.) Het antwoord laat zien dat de organisatie toetst aan haar eigen missie. Die missie (online te vinden) noemt de te bevorderen waarden "concurrentiekracht van bedrijven" en "het welzijn van de samenleving". Deze hebben voor de DEC een zeer verschillend gewicht. De DEC vindt het lastig op basis van dit antwoord in te schatten of hiermee altijd een goede ethische afweging zal worden gemaakt, maar onderkent (en daarom is dit "buiten de context") dat dit een structureel probleem is met koepelaanvragen waarvan de precieze inhoud vooraf niet bekend is. In dit geval heeft de DEC, ook op grond van andere antwoorden, vertrouwen in de intern te maken afweging.