

Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal of animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed
- For more information on the project proposal, see our website(www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- | | | |
|-----|--|--|
| 1.1 | Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. | 10300 |
| 1.2 | Provide the name of the licenced establishment. | Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen |
| 1.3 | Provide the title of the project. | Bone regeneration via cell combinations |

2 Categories

- | | | |
|-----|---|--|
| 2.1 | Please tick each of the following boxes that applies to your project. | <input checked="" type="checkbox"/> Basic Research
<input type="checkbox"/> Translational or applied research
<input type="checkbox"/> Regulatory use of routine production
<input type="checkbox"/> Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare dier
<input type="checkbox"/> Research aimed at preserving the species subjected to procedures
<input type="checkbox"/> Higher education or training |
|-----|---|--|

Forensic enquiries

Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

Bone defects represent an increasing clinical challenge in the current clinic with estimations on annual bone graft procedures ranging from 0.5 million in the US to 2.2 million worldwide [Calori et al., 2011]. The challenging aspect for bone defects is caused by an increasing number of cases in an expanding elderly patient population with suboptimal medical conditions due to impaired healing for aged patients and side effects of ongoing diseases (e.g. osteoporosis, diabetes, oncological disorders, etc.). While autologous bone transplantation is considered the gold standard for treatment of bone defects, insufficient quantity (e.g. too large defects) or inferior quality (e.g. osteoporotic or elderly patients) of autologous bone necessitate an alternative approach.

From a practical point of view, synthetic bone substitute materials (BSMs) provide such an alternative approach with of-the-shelf availability of a standardized material in terms of chemical composition and morphological structure. Calcium phosphate (CaP)-based ceramics have been widely used for bone regenerative applications in the form of bulk BSMs and bone implant coatings [Dorozhkin, 2010]. Except from closely resembling the mineral phase of bone extracellular matrix, CaP-based ceramics exert beneficial biological properties, specifically interesting for bone regenerative applications [Bongio et al., 2010]: bioactivity (i.e. direct bone bonding) and osteoconductivity (i.e. guidance of bone tissue over a surface). Although the underlying mechanisms of these biological phenomena have not been fully unraveled, it is apparent that interactions of specific cells with CaP-based ceramics at the cell-material interface are of utmost importance for bone regeneration and de novo bone formation. Still, the bone regenerative efficacy of BSMs is limited to bone defects below the size-dimension threshold of so-called critical-size defect.

This means that satisfactory regeneration of the bone defect can be achieved with implantation of BSMs only if the defect dimensions are relatively small. For larger defects (i.e. critical-size defects), tissue engineering/regenerative medicine principles have provided a toolbox to develop suitable constructs using scaffolds (i.e. BSMs), biologicals (e.g. signalling molecules including growth factors), and cells.

As additional means are necessary to improve the bone regenerative capacity of the BSM in more challenging conditions, biologicals-based and cell-based constructs have received huge attention from bio-engineers in the field of bone regenerative medicine. For the combination of scaffolds with biologicals, the major challenge is to warrant optimal biological activity of the involved biological via release from the scaffold and subsequent effects on cells in the defect area. A frequently encountered problem is the lack of control on release pharmacokinetics, which leads to overdosing and associated side-effects. In particular, severe problems have been observed for biologicals-based constructs enriched with bone morphogenetic protein 2 (BMP-2), for which complications and life-threatening side-effects (including malignancies) were purposively not reported in FDA-files from bias-sensitive studies [Carragee et al., 2011]. Alternatively, cell-based scaffolds can be generated using a patient's own cells by harvesting cells, in vitro expansion and seeding on a scaffold, and finally implantation in the same patient.

The cellular component mostly used in bone tissue engineering or regenerative medicine is the mesenchymal stem cell (MSC) [Steinert et al., 2012]. This type of adult stem cell can be found in many tissue types [Fuchs et al., 2004], but has been most frequently derived from bone marrow and has shown tremendous potential for osteogenic differentiation in vitro and bone formation in vivo. The general procedure to prepare cell-based constructs involves cell harvest, cell isolation, cell expansion, cell seeding and cell pre-culture on a 3D scaffold, which all together include several disadvantages [Ma et al., 2013]. Cell harvest requires bone marrow

aspiration, which is a painful and invasive procedure. Upon harvest, the heterogeneous cell population needs to be purified to obtain MSCs, which is generally performed via gradient centrifugation or adherence selection. After purification of the MSCs, cell expansion is necessary to obtain sufficiently high cell numbers to generate a cell-based construct that can be used for clinical applications. All these in vitro procedures are time-consuming, prone to decreases in cell bone forming capacity due to passaging, costly, and not patient-friendly with multiple surgical interventions. As such, this patient-discomfortable approach with two required hospitalizations or hospital visits and an intermediate labor-intensive in vitro cell expansion period represent a costly means for the preparation and clinical use of cell-based constructs and hence is prone to justified reluctance by patients and professional health insurance entities.

This project is focused on a novel innovative approach for cell-based construct generation in an intra-operative manner. Additionally, this project aims to take advantage of beneficial effects of cell-cell interactions by applying multiple cell types in a cell-based construct. For an intra-operative approach to generate cell-based constructs, it is mandatory to use easily accessible cell sources. Adipose tissue is becoming a more and more popular tissue for harvesting MSCs due to the easier and less invasive harvest procedures and larger yield compared to bone marrow [Cowan et al., 2004]. Adipose tissue MSCs show large similarity with bone marrow MSCs regarding gene expression and osteogenic capacity [Niemeyer et al., 2007], and also can exert pericyte-like functions [Verseijden et al., 2010]. The primary isolate from adipose tissue is known as the stromal vascular fraction, which is a heterogeneous mixture of MSCs, endothelial cells, smooth muscle cells, pericytes, leucocytes, mast cells, and pre-adipocytes [Zuk et al., 2001; Gronthos et al., 2001; Varma et al., 2007]. Recent work has already demonstrated the feasibility of using the SVF for a one-step surgical approach to generate cell-based constructs and showed rapid attachment of the MSCs within the SVF to a scaffold (~10 minutes) and differentiation of the MSCs into the osteogenic lineage [Jurgens et al., 2009; Jurgens et al., 2011]. Another cell type that can be easily isolated in an intra-operative manner are monocytes isolated from blood. Within the human body, monocytes have an important role in governing inflammatory and wound healing processes [Mantovani et al., 2013]. Upon tissue damage or injury, monocytes extravasate out of the blood vessels to reach the affected tissue where they become activated and transform into polarized macrophages of either the M1 (pro-inflammatory) or M2 (pro-wound healing) type. In that role, they affect the behavior of other cells by secreting biologicals with chemotactic, mitogenic and/or morphogenic actions to respectively attract other cells, stimulate cells to proliferate and/or induce cells to transform into a differentiated cell.

References:

- Bongio M, van den Beucken JJ, Leeuwenburgh SC, Jansen JA. *J Mater Chem.* 2010;20, 8747-59
- Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. *Spine J.* 2011 Jun;11(6):471-91
- Cowan CM, Shi YY, Aalami OO, Chou YF, Mari C, Thomas R, Quarto N, Contag CH, Wu B, Longaker MT. *Nat Biotechnol.* 2004 May;22(5):560-7
- Dorozhkin SV. *Biomaterials.* 2010 Mar;31(7):1465-85
- Fuchs E, Tumber T, Guasch G. *Cell.* 2004 Mar 19;116(6):769-78
- Gronthos S, Franklin DM, Leddy HA, Robey PG, Storms RW, Gimble JM. *J Cell Physiol.* 2001 Oct;189(1):54-63
- Jurgens WJ, Kroeze RJ, Bank RA, Ritt MJ, Helder MN. *J Orthop Res.* 2011 Jun;29(6):853-60
- Jurgens WJ, van Dijk A, Doulabi BZ, Niessen FB, Ritt MJ, van Milligen FJ, Helder MN. *Cytotherapy.* 2009;11(8):1052-64
- Ma J, Both SK, Yang F, Cui FZ, Pan J, Meijer GJ, Jansen JA, van den Beucken JJ. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Jan;3(1):98-107
- Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. *J Pathol.* 2013 Jan;229(2):176-85
- Niemeyer P, Kornacker M, Mehlhorn A, Seckinger A, Vohrer J, Schmal H, Kasten P, Eckstein V, Südkamp NP, Krause U. *Tissue Eng.* 2007 Jan;13(1):111-21
- Steinert AF, Rackwitz L, Gilbert F, Noth U, Tuan RS. *Stem Cells Transl Med.* 2012 Mar;1(3):237-47
- Varma MJ, Breuls RG, Schouten TE, Jurgens WJ, Bontkes HJ, Schuurhuis GJ, van Ham SM, van Milligen FJ. *Stem Cells Dev.* 2007 Feb;16(1):91-104
- Verseijden F, Posthumus-van Sluijs SJ, Pavljasevic P, Hofer SO, van Osch GJ, Farrell E. *Tissue Eng Part A.* 2010 Jan;16(1):101-14
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. *Tissue Eng.* 2001 Apr;7(2):211-28

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
 - If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?
-

Based on preliminary data demonstrating positive effects of monocytes on the mineralization capacity of human adipose tissue mesenchymal stem cells (not published; own in vitro data) and the role of monocytes/macrophages in wound healing, this project aims to elucidate the effect of cell-combinations of human adipose tissue mesenchymal stem cells with monocytes seeded on scaffolds using both ectopic and orthotopic implantation models in rats address their bone forming capacity and bone regenerative capacity in comparison to controls (mono-cultures seeded on scaffolds and empty scaffolds).

The feasibility of this approach is considered high, as the involved researchers have ample experience with cell cultures (for mesenchymal stem cells and monocytes/macrophages) and the histological evaluation of retrieved specimens in their well-equipped laboratories. Additionally, the expertise of the involved researchers includes animal models for the evaluation of bone defect healing, for which most experimental work utilises the femoral bone defect in rats as proposed for this project.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

Bone regenerative treatments using the toolbox of tissue engineering (scaffolds, biologicals & cells) generally utilise adult stem cells from different origin (e.g. bone marrow or fat tissue). In view of yield issues and the normally mandatory in vitro expansion period for these stem cells, this project is focused on (i) the combination of stem cells from fat tissue with easily harvested monocytes (from peripheral blood), and (ii) an intra-operative approach that combines progenitor stem cells from the fat tissue stromal vascular fraction with monocytes.

As such, this project could provide proof of concept for cell combinations of adult stem cells with monocytes or even an intra-operative approach, in which both progenitor stem cells and monocytes are harvested, seeded on scaffolds and re-implanted within one single surgical treatment.

From a scientific point of view, this project will enlighten the effect of cell combinations using monocytes on the biological performance of cell-based bone regenerative constructs. From a societal point of view, this project might pave the way for faster (or even intra-operative) treatments with cell-based bone regenerative constructs to aid patients with bone defects.

3.4 Research Strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

This project will use multiple (cell-based) bone regenerative constructs to (i) study bone forming capacity at ectopic sites, and (ii) evaluate bone regenerative capacity at orthotopic sites.

The experiment will use the following 6 types of bone regenerative constructs that consist of calcium phosphate ceramic granules, either or not loaded with cells:

1 granules (without cells)

2 granules + adipose tissue mesenchymal stem cells (AT-MSCs)

- 3 granules + stromal vascular fraction stem cells (SVFs)
- 4 granules + monocytes
- 5 granules + combination of AT-MSCs & monocytes
- 6 granules + combination of SVFs & monocytes

The animal models to be used will be nude rats (to avoid immunogenic issues with cell-based bone regenerative constructs) that will receive constructs placed subcutaneously (i.e. ectopic) and in surgically created bone defects in the femoral condyles (i.e. orthotopic). The ectopic model will allow for evaluation of bone forming capacity of the donor cells from human origin, as bone formation at this site can only originate from the cells loaded onto the scaffold. The orthotopic model will allow for evaluation of the biological performance (i.e. bone regenerative capacity) in a situation that mimics clinical bone regeneration.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Within the same nude rats that will be used as experimental animals, two implantation sites will be used to study the bone forming capacity and bone regenerative capacity of multiple cell-based constructs for bone regenerative treatment. In these animals, subcutaneous pockets (4 per animal; 2 on each side of the vertebral column) will be made, into which cell-based bone regenerative constructs will be implanted. Additionally, bone defects will be surgically created (3 mm diameter, 3 mm depth) bilaterally in the femoral condyles, after which cell-based bone regenerative constructs will be implanted. For both implantation sites, implantation periods of 4 and 12 weeks will be used.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points

The coherence for ectopic and orthotopic implantation models is obvious, with ectopic implantation sites used for bone forming capacity (i.e. bone can only originate from loaded cells) and orthotopic implantation sites used for simulating bone defects in patients (i.e. bone regeneration in a bone defect). Both implantation models will utilise the same animals (i.e. nude rats) and same experimental groups.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

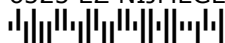
Serial number	Type of animal procedure
1	orthotopic (femoral condyle) and ectopic (subcutaneous) implantation



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen

Geert Groteplein-Noord 9
6525 EZ NIJMEGEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD103002015137

Bijlagen

2

Datum 10-06-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 5 juni 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD103002015137. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10300
Naam instelling of organisatie: Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 41055629
Straat en huisnummer: Geert Groteplein-Noord 9
Postcode en plaats: 6525 EZ NIJMEGEN
IBAN: NL90ABNA0231209983
Tenaamstelling van het rekeningnummer: UMC St Radboud

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]@radboudumc.nl

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]@radboudumc.nl

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

Naam: [REDACTED]
Functie: Instantie voor dierenwelzijn
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 5 juli 2015
Geplande einddatum: 5 juli 2020
Titel project: Bone regeneration via cell combinations
Titel niet-technische samenvatting: Verbetering van botherstel door combinatie van kunstmatige botvangens met eigen st
Naam DEC: RU DEC
Postadres DEC: Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen ([REDACTED])
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- Projectvoorstel
- Beschrijving Dierproeven
- Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen:

- DEC-advies

Ondertekening

Naam:



Functie:

Instantie voor Dierenwelzijn

Plaats:

Nijmegen

Datum:

5 juni 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen

Geert Grooteplein-Noord 9
6525 EZ NIJMEGEN



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD103002015137

Bijlagen

2

Datum 10-06-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 10 juni 2015

Vervaldatum: 10 juli 2015

Factuurnummer: 201570137

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD103002015137	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer 2015-0051
2. Titel van het project: Bone regeneration via cell combinations.
3. Titel van de NTS: Verbetering van botherstel door combinatie van kunstmatige botvervangers met eigen stam- en afweercellen in één operatie.
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - Naam DEC: RUDEC
 - Telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - Mailadres contactpersoon: [REDACTED]@radboudumc.nl
6. Adviestraject:
 - ontvangen door DEC: 27-03-2015
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken: 07-04-2015
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van 20-04-2015 tot 29-04-2015
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: 29-04-2015
 - advies aan CCD: 01-06-2015
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Strekking van de vraag / vragen
 - Strekking van het (de) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
8. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: 20-04-2015
 - Strekking van de vragen: De niet-technische samenvatting is te lang. De onderzoekers worden verzocht deze in te korten tot ongeveer 500 woorden. De haalbaarheid van het project is niet toegelicht in de aanvraag. De onderzoekers worden verzocht de beschikbaarheid van benodigde expertise en infrastructuur en hun eigen ervaring op dit gebied te beschrijven. De botvorming wordt op twee tijdstippen na implantatie onderzocht. De onderbouwing voor de keuze van deze twee tijdstippen ontbreekt nog, en de onderzoekers worden gevraagd dit toe te voegen. Andere vragen betreffen kleine, soms slechts tekstuele, wijzigingen of onduidelijkheden in de vergunningaanvraag.
 - Datum antwoord: 29-04-2015

- Strekking van de antwoorden: De niet-technische samenvatting is nu ingekort. De onderzoekers hebben de haalbaarheid van het project toegelicht, en de onderbouwing voor de keuze van de twee gehanteerde tijdstippen voor evaluatie van botvorming toegevoegd.
 - De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag
9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)
- Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling, namelijk 'to elucidate the effect of cell-combinations of human adipose tissue mesenchymal stem cells with monocytes seeded on scaffolds using both ectopic and orthotopic implantation models in rats address their bone forming capacity and bone regenerative capacity'. Het wordt ingeschat als een substantieel belang. De te behalen onderzoeksresultaten zullen meer inzicht verschaffen in botvorming en botregeneratie met behulp van kunstbot in aanwezigheid van humane mesenchymale stamcellen en/of humane monocytten in een rattenmodel. Deze resultaten kunnen op termijn leiden tot de ontwikkeling van patiëntvriendelijkere therapie voor mensen met botdefecten.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Deze groep heeft veel ervaring in dit onderzoeksveld en met de voorgestelde dierproeven. De gekozen aanpak leidt tot betrouwbare uitspraken over het effect van het toevoegen van mesenchymale stamcellen en/of monocytten aan kunstbot voor de behandeling van botdefecten.
5. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het welzijn van de dieren wordt aangetast door angst, pijn, en stress als gevolg van de volgende handelingen en omstandigheden: een operatieve ingreep onder anesthesie waarbij een botdefect wordt gemaakt in het femur dat vervolgens wordt behandeld, het plaatsen van onderhuidse botconstructen op de rug tijdens dezelfde operatie, het botgenezingsproces en het doden van de

dieren na 4 of 12 weken. De cumulatieve aantasting van het welzijn wordt geclassificeerd als matig voor alle dieren.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. De doelstelling van het project kan niet gerealiseerd worden zonder proefdieren of door gebruik van minder complexe diersoorten. Het botvormingsproces kan alleen onderzocht worden in dieren met voldoende grote botten.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en proportioneel ten opzichte van de gekozen strategie en de looptijd. Het aantal dieren wordt tot een minimum teruggebracht door de orthotopische en ectopische botvorming in dezelfde dieren te onderzoeken, zonder dat het ongerief voor de dieren hierdoor te veel toeneemt. De DEC is het eens met het beschreven onderzoeksmodel en de statistische onderbouwing van het aantal benodigde dieren. De DEC is van oordeel dat het project kan worden uitgevoerd met maximaal 50 ratten.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven. De experimentele handelingen bij de dieren zullen worden uitgevoerd door hierin getrainde onderzoekers, waardoor negatieve gevolgen voor de dieren zoveel mogelijk worden beperkt. Na de operatie krijgen de dieren pijnstillers om postoperatieve pijn te bestrijden. De DEC is ervan overtuigd dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project, zelfstandig leesbaar, beknopt en begrijpelijk geformuleerd.

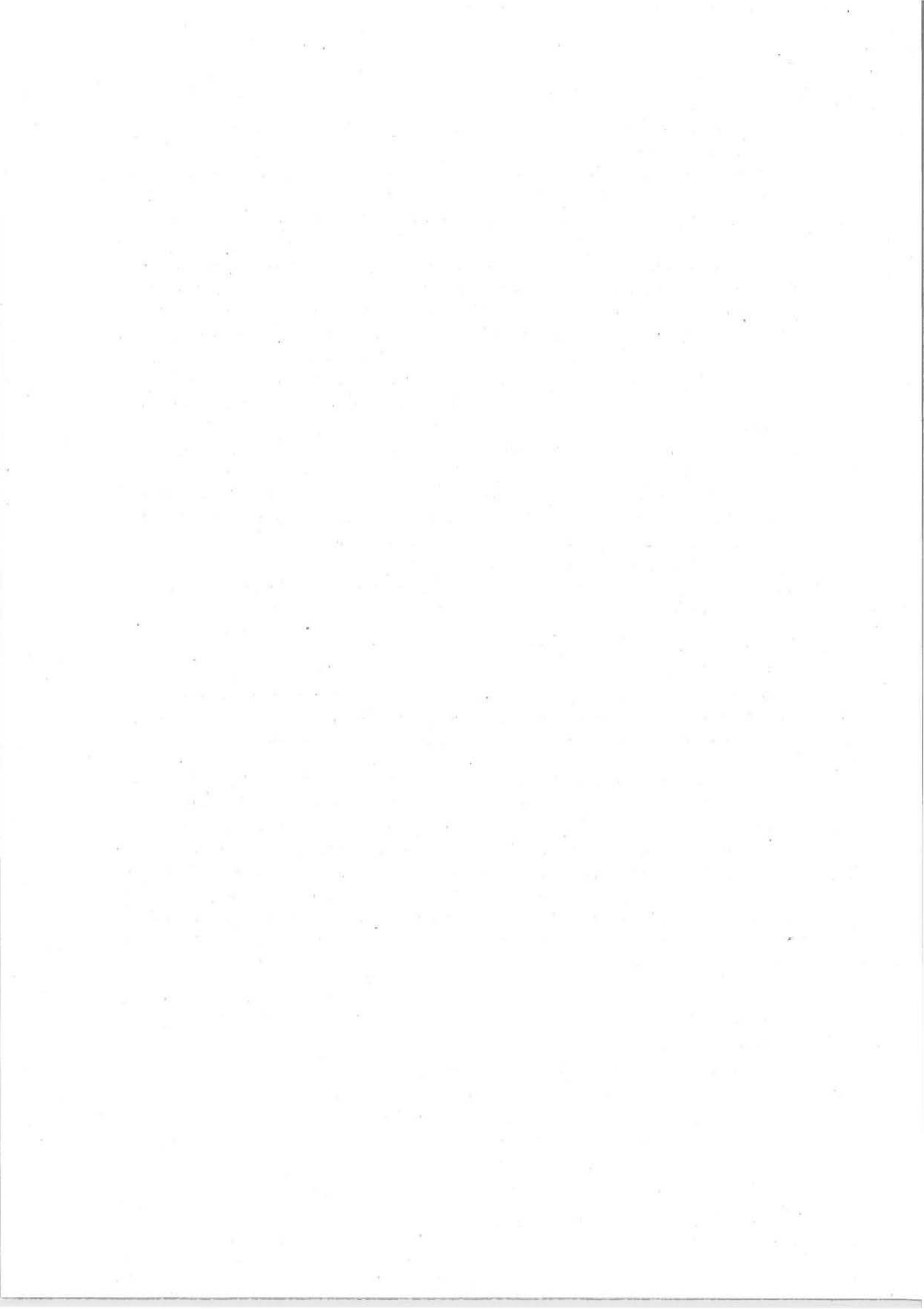
D. Ethische afweging

Op basis van de onder C genoemde overwegingen komt de DEC tot de volgende ethische afweging. Bij de dierproeven wordt adequaat invulling gegeven aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en/of verfijning van dierproeven. Het ongerief voor de dieren is matig.

Tegenover de nadelige gevolgen voor de dieren staat dat met dit onderzoek belangrijke inzichten kunnen worden verkregen over de bijdrage van mesenchymale stamcellen en/of monocytten in combinatie met kunstbot op botvorming en botregeneratie in een rattenmodel. Het is aannemelijk dat dit inzicht kan bijdragen aan het ontwikkelen van patiëntvriendelijkere behandeling van botdefecten. De DEC acht het belang van die doelstelling substantieel. De concrete doelstellingen zijn haalbaar en kunnen niet zonder dieren worden behaald. De beoogde kennisvermeerdering en mogelijke gezondheidswinst zijn voldoende groot dat naar het oordeel van de commissie de nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, ethisch aanvaardbaar zijn.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	10300				
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen				
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="622 850 815 871">Serial number</th> <th data-bbox="1352 850 1899 938">Type of animal procedure</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="622 882 640 903">1</td> <td data-bbox="1352 882 1899 938">orthotopic (femoral condyle) and ectopic (subcutaneous) implantation</td> </tr> </tbody> </table>	Serial number	Type of animal procedure	1	orthotopic (femoral condyle) and ectopic (subcutaneous) implantation
Serial number	Type of animal procedure					
1	orthotopic (femoral condyle) and ectopic (subcutaneous) implantation					

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

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

The experiment will use the 6 experimental groups as described in section 3.4.1 for implantation in femoral condyle defects as well as subcutaneous in the same animals. These experimental groups consist of bone regenerative constructs based on calcium phosphate ceramic granules, either or not combined with (combinations of) human cells (i.e. adipose tissue derived mesenchymal stem cells, stromal vascular fraction, [REDACTED], or combinations thereof; mesenchymal stem cells and stromal vascular fraction are obtained from healthy donors after informed consent, [REDACTED]).

To study the biological performance (i.e. bone regenerative capacity) of (cell-laden) constructs, a femoral condyle implantation model (orthotopic) will be used. The model involves the creation of a cylindrical bone defect (diameter 3 mm, depth 3 mm) by drilling into the femoral condyle bone from the knee joint. As such, a bone defect will be obtained characterised by trabecular bone.

The primary outcome parameters will be obtained following histological sectioning; within the sections, a region of interest (ROI) will be determined by imposing a circle with the same diameter as that of the original bone defect. Subsequently, the bone area and particle area will be determined histomorphometrically within this ROI. Additionally, the general tissue response and appearance will be evaluated by histological assessment via descriptive histology.

To study the bone forming capacity of (cell-laden) constructs, it is mandatory to implant such constructs ectopically (= outside native bone tissue). As such, the formation of bone tissue can be clearly attributed to the cells within the constructs, rather than to surrounding bone tissue when these constructs would be placed orthotopically (in a bone defect).

The primary outcome parameter is bone formation (yes/no) and histomorphometrical amount of formed bone (%bone tissue within the construct area). Additionally, histological assessment via descriptive histology will be used to identify the characteristics of both formed bone and tissue responses (e.g. angiogenic responses).

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

The animals will be anaesthetized ~30 minutes after administration of a painkiller and placed in dorsal position. When under full anaesthesia, a skin incision will be made in the knee area, after which the knee will be fully flexed. After incision of the fascia, the knee joint will be exposed, the patella will be pushed aside, and the femoral condyle will be used to drill a bone defect using sequential drilling with dental drills of increasing diameter (final diameter 3 mm). Then, the construct will be placed, the fascia will be closed, and finally the skin will be closed with a running intracutaneous suture. This procedure will be followed for both knees per animal.

While still fully anaesthetized, the animals will be placed in ventral position, after which 4 dorsal subcutaneous pockets will be created per animal (2 on each side of the spine) by blunt dissection. Then, constructs will be inserted into these pockets and the wound will be closed with a running intracutaneous suture.

The animals will be given painkillers pre- and post-surgery.

In order to be able to evaluate bone formation/regeneration at both an early and late stage after construct implantation, animals will be sacrificed after 4 and 12 weeks. These time points have been shown effective to determine histological aspects and histomorphometrical parameters in numerous previous publications using this animal model (van Houdt et al., Biomed Mater 2015; Alghamdi et al., Biomaterials 2014; Nejadnik et al., Biomaterials 2014; van de Watering et al., Biomed Mater 2013).

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

Sample size calculation for this experiment will be performed in line with the requirements of the Animal facility of Radboud University Nijmegen, and based on the existing literature and the experience of the research group. For this purpose the formula: $n = 1 + 2 C (s/d)^2$ will be used.

Within this formula, standard deviation (s) and magnitude of the effect to be detected (d) will be implemented by reviewing the scientific literature on histomorphometric analysis of bone area with this implantation model. Typically, the number of required samples per experimental group ranges from 5 to 8 (using 7.85 as the C value; power 0.8 and level of significance 0.05).

B. The animals

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

As the created bone defects will be filled with cell-laden constructs containing human cells, immune-compromised rats need to be used. The femoral condyle bone defect in rats is a well-described orthotopic implantation model that allows for accurate bone defect creation and subsequent filling of the defect with bone substitute material or cell-laden constructs.

In view of this, the animals to be used will be:

- rats (smallest mammals to reliably create bone defects)
- nude (immune-compromised to avoid undesired responses against human cells within the constructs)
- male (larger bones, hence larger femoral condyles for the creation of a 3 mm bone defect)

The choice is to use healthy, mature (9-week old), male, nude rats (CrI:NIH-Foxn1rnu).

The number of animals depends on the sample size calculation; with 6 experimental groups (see section 3.4.1) and typically 5-8 samples per group, the required maximum number of animals for 1 implantation period would be 24. As 2 implantation periods will be used (4 and 12 weeks) for both orthotopically and ectopically implanted constructs, the total number of animals will be 48.

Species	Origin	Maximum number of animals	Life stage
rat (CrI:NIH-Foxn1rnu)	charles river	-48	adult

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

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

The same animals will be used for subcutaneous implantation of the implants (ectopic implantation to study bone forming capacity).

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

No

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

D. Replacement, reduction, refinement

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

Replacement

Biological processes, including bone formation and regeneration via (cell-laden) constructs, cannot be mimicked in cell culture or organ culture models. Consequently, laboratory animals are required to answer the scientific question as to what extent the different constructs studied in this experiment are capable to induce bone formation (ectopic implantation) and regenerate bone defects (orthotopic implantation).

The choice for (nude) rats is based on the well-described femoral condyle bone defect model in this species. As such, this species is the smallest mammalian animal to reliably create bone defects to study bone regeneration of non load bearing bone substitute materials/cell-laden constructs.

Reduction

The number of required animals will be based on a sample size calculation, which makes that the minimum number of animals to obtain useful scientific data will be determined. As such, no excess numbers of animals will be used nor will a too low number of animals be used that would make the outcome scientifically questionable. The number of laboratory animals required for this experiment are reduced as the animals will be used for

both ectopic and orthotopic implantation models. As such, the estimated number of required animals can be reduced to ~48 (i.e. ~24 per implantation period).

Refinement

All animal procedures will be performed under full anaesthesia and the animals will be given painkillers pre- and post-surgery. Additionally, the well-being of the animals will be individually monitored by checking animal behaviour, body weight, and the wound area.

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

The animal procedures will be performed under full anaesthesia and the animals will be given painkillers pre- and post-surgery. Previous experiments using this implantation model have not shown any adverse effects or altered behaviour of the animals, for which it can be assumed that the model and measures to minimise adverse effects and animal discomfort are acceptable.

Repetition and Duplication

E. Repetition

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

Not applicable

Accommodation and care

F. Accommodation and care

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

No

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

G. Location where the animals procedures are performed

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

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

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

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

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

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

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

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Numerous previous animal experiments using this implantation model have shown negligible chances on adverse effects on animal welfare. Additionally, the number of drop-outs due to the proposed implantation models has shown to be negligible.

Explain why these effects may emerge.

Normal recovery from the surgery can be expected.

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

Animals will receive appropriate anesthesia and analgesia.

J. Humane endpoints

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

No > Continue with question K.

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

Since no clinical effects are to be expected, apart from normal recovery of the surgery, the general humane endpoints apply:

Criteria for application of a humane endpoint are:

- 1) The animal experiences more than little, additional, discomfort as a result of conditions not related to the experiment
 - 2) The animal experiences more discomfort than justified for the purpose of the experiment and weighed by the DEC
 - 3) (reliable and applicable) results cannot be achieved because of conditions not related with the experiment
 - 4) The objective of the experiment has been reached
-

Indicate the likely incidence.

As numerous previous animal experimental work has utilised the proposed animal model (i.e. femoral condyle bone defect in rats) without any complications regarding (wound) infection or effect on animal behaviour, it is not expected that another humane endpoint than 'the objective of the experiment has been reached' will occur. As such, animals intended for implantation periods of 4 and 12 weeks will likely be sacrificed after completing their intended implantation period.

K. Classification of severity of procedures

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

Moderate

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

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

At the end of the implantation period(s), implantation sites need to be harvested for histological and histomorphometrical analysis.

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

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

Yes



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 10300 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="0"> <tr> <td>Naam instelling of organisatie</td> <td>Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>4 1 0 5 5 6 2 9</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	4 1 0 5 5 6 2 9									
Naam instelling of organisatie	Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																
KvK-nummer	4 1 0 5 5 6 2 9																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table border="0"> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>Geert Groteplein-Noord 9</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>9102</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>6525EZ Nijmegen</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL90ABNA0231209983</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>UMC St Radboud</td> </tr> </table>	Straat en huisnummer	Geert Groteplein-Noord 9	Postbus	9102	Postcode en plaats	6525EZ Nijmegen	IBAN	NL90ABNA0231209983	Tenaamstelling van het rekeningnummer	UMC St Radboud					
Straat en huisnummer	Geert Groteplein-Noord 9																
Postbus	9102																
Postcode en plaats	6525EZ Nijmegen																
IBAN	NL90ABNA0231209983																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	UMC St Radboud																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="0"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td>@radboudumc.nl</td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]	@radboudumc.nl
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie	[REDACTED]																
Afdeling	[REDACTED]																
Telefoonnummer	[REDACTED]																
E-mailadres	[REDACTED]	@radboudumc.nl															
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="0"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td>@radboudumc.nl</td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]	@radboudumc.nl
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie	[REDACTED]																
Afdeling	[REDACTED]																
Telefoonnummer	[REDACTED]																
E-mailadres	[REDACTED]	@radboudumc.nl															

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters [redacted] Dhr. Mw.
- Functie Instantievoor Dierenwelzijn
- Afdeling [redacted]
- Telefoonnummer [redacted]
- E-mailadres instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een melding voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 0 5 _ 0 7 _ 2 0 1 5
- Einddatum 0 5 _ 0 7 _ 2 0 2 0
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Bone regeneration via cell combinations
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Verbetering van botherstel door combinatie van kunstmatige botvervangers met eigen st
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC RU DEC
- Postadres Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen [redacted]
- E-mailadres [redacted]

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 468,00 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 

Functie Instantie voor dierenwelzijn

Plaats Nijmegen

Datum 05 - 06 - 2015

Handtekening 





7

Geert Groteplein 10
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Radboud universitair medisch centrum
Concernstaf, sectie Kwaliteit en Veiligheid

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Huispost 628
Geert Groteplein 10



www.radboudumc.nl

KvK 41055629/4

Datum Instantie voor Dierenwelzijn
29 april 2015

Onderwerp
Factuurinformatie Projectaanvraag

Geachte CCD,

Hierbij sturen wij u de administratieve gegevens behorend bij de ingediende projectaanvraag.

Factuuradres:

Radboudumc
28 F&A crediteuren
Postbus 9101
6500HB, Nijmegen

Tevens verzoeken wij u op de factuur de volgende gegevens te vermelden:


Kostenplaats en kostensoort: 040823-461220

CDL projectnummer: 2015-0051

Verantwoordelijk onderzoeker: 

Bij voorbaat dank.

Met vriendelijke groeten


Instantie voor Dierenwelzijn
instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl

Van: ZBO-CCD
Verzonden: dinsdag 16 juni 2015 15:32
Aan: Secretariaat OBDA
Onderwerp: FW: Facturatie projectaanvragen

Hoi [REDACTED]

Het bedrag van 741 Euro op de factuur voor aanvraag AVD103002015137 is correct. Deze aanvraag voldoet namelijk niet aan de criteria voor een aanvraag op proef niveau zoals gepubliceerd op de website van de CCD:

Een aanvraag op proef niveau is een aanvraag voor een projectvergunning die slechts uit 1 type dierproef bestaat die niet onderverdeeld kan worden in sub proeven met verschillende doelstellingen, waarin slechts één diersoort/stam gebruikt wordt, alle dieren dezelfde handelingen en hetzelfde ongerief zullen ondergaan en het ongerief wordt beperkt tot licht of terminaal.

Groet,

Van: [REDACTED]@radboudumc.nl [mailto:[REDACTED]@radboudumc.nl] **Namens**
instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl
Verzonden: vrijdag 12 juni 2015 13:12
Aan: ZBO-CCD
Onderwerp: RE: Facturatie projectaanvragen

Beste [REDACTED]

Vorige week hadden we mailcontact over de facturen van de CCD voor het RadboudUMC. U zou naar ik begreep maandag nog even navraag doen bij de betrokken medewerkers. Ik was dus benieuwd of zij nog aanvullingen had op wat we besproken hebben?

Zou u voor project 155 nog kunnen bevestigen of deze wel of niet betaald is? En als deze nog niet betaald is, zoudt u me dan de factuur opnieuw via de mail kunnen toesturen?

Tenslotte hebben we deze week de ontvangstbevestiging en rekening ontvangen voor project AVD103002015137. De ontvangstbevestiging is naar ons, en de rekening naar F&A crediteuren verstuurd. De bedoeling was eigenlijk dat de rekening wel naar ons verstuurd werd, omdat onze financieel medewerkster deze moet indienen bij de afdeling crediteuren voor een spoedbetaling. Het adres van F&A crediteuren moet dus wel op de rekening staan, maar hij moet naar ons verzonden worden, is dat mogelijk?

Ik zie verder dat het verkeerde bedrag op het aanvraagformulier en dus op de factuur staat. (741 euro, maar het is een enkele dierproef, dus het zou 468 euro moeten zijn). Kan dit nog worden aangepast?

Tenslotte was eerder afgesproken dat de in de bijlage genoteerde factuurinformatie op de CCD factuur zou komen te staan, zodat de factuur bij ons kan worden afgehandeld. Nu was onze bijlage los bij de factuur bijgevoegd, ik weet niet zeker of dat voor de administratie voldoende is.

Graag jullie reactie, zodat we de facturering soepel kunnen laten lopen.

Met vriendelijke groet,

Van: ██████████ **Namens** Postbus instantie voor dierenwelzijn
Verzonden: vrijdag 5 juni 2015 14:09
Aan: 'ZBO-CCD'
Onderwerp: RE: Facturatie projectaanvragen

Beste ██████████

Bedankt voor de snelle reactie! Ik kan in onze inbox geen ontvangstbevestiging vinden van project 115, de eerste mail die ik over dat project heb staan is die met acceptatiebrief en verzoek om aanvullende info. Dus misschien is daar iets niet helemaal goed gegaan.

Ik had bij de projecten voor het gemak de documenten samengevoegd voor het insturen, maar kan me voorstellen dat het handiger is als ik de factuurinfo apart meestuur, met dat ook in de documentnaam. Zal ik vanaf nu dus zo doen.

Klopt het dan 115 dus nog niet betaald is? Kunt u me die factuur misschien opnieuw opsturen via de mail? Dan kan ik die in ieder geval meteen doorspelen naar onze financiële administratie.

Als u maandag nog navraag zou willen doen bij de betreffende medewerker, heel graag!

Heel erg bedankt vast,

Met vriendelijke groet,
██████████

Van: ZBO-CCD [<mailto:ZBO-CCD@minez.nl>]
Verzonden: vrijdag 5 juni 2015 13:51
Aan: Postbus instantie voor dierenwelzijn
CC: ZBO-CCD
Onderwerp: RE: Facturatie projectaanvragen

Beste ██████████

Mijn excuses voor het feit dat deze processtap nog niet helemaal vlot verloopt. Ik heb proberen uit te zoeken waar het mogelijk mis is gegaan of nog onduidelijk is. De elektronische factuur is een onderdeel van de ontvangstbevestiging. Zover ik in de dossiers kan zien heeft u deze voor dossiers 115 en 117 ontvangen, deze zijn dan echter niet aangepast met de aanvullende gegevens omdat deze automatisch wordt aangemaakt. Om te zorgen dat de juiste/aanvullende gegevens op de factuur terecht komen is het van belang dat bij binnenkomst duidelijk is dat er een aparte factuur aangemaakt moet worden (naast de automatische factuur aan de ontvangstbevestiging) Het viel mij op dat de documenten voor beide dossiers allemaal dezelfde naamgeving hebben; het is overzichtelijker als in de naamgeving duidelijker is om welk document het gaat bijvoorbeeld "facturatie".

Ik heb net van de financiële administratie gehoord dat AVD103002015**117** betaald is. Ik kan maandag verder navraag doen en nogmaals benadrukken op te letten bij het aanmaken van de factuur omdat de betreffende medewerker dan weer aanwezig is,

Fijn weekend, vriendelijke groet ██████████

Centrale Commissie Dierproeven
www.zbo-ccd.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

Van: [redacted]@radboudumc.nl [mailto:[redacted]@radboudumc.nl] Namens
instantievoordierenwelzijn@radboudumc.nl

Verzonden: vrijdag 5 juni 2015 12:37

Aan: ZBO-CCD

Onderwerp: RE: Facturatie projectaanvragen

Beste [redacted],

Nog even over de facturatie van de projectaanvragen van het RadboudUMC Nijmegen. Naar aanleiding van onze mailwisseling hebben we een document met factuurinformatie opgesteld, dat ik nu steeds meestuur bij het indienen van de aanvragen. Ik heb alleen de indruk dat de facturering nog niet helemaal vlot verloopt.

Van de twee laatste aanvragen kregen wij van u bericht dat de factuur nog niet was voldaan, maar beide facturen hadden wij nog niet ontvangen, niet via de mail en ook niet via de post. Het gaat om aanvragen AVD103002015115 en AVD103002015117. Ik begreep dat mijn collega voor de laatste aanvraag de rekening bij jullie heeft opgevraagd, en toen toegestuurd heeft gekregen. Die betaling zal dus inmiddels onderweg of al binnen zijn. Echter, op de toegezonden factuur was nog niet de factuurinformatie vermeld die we met de aanvraag hebben meegestuurd. We hebben deze nu zelf toegevoegd om betaling door de financiële afdeling mogelijk te maken. Ik vroeg me dus af hoe we ervoor kunnen zorgen dat deze informatie in het vervolg wel op de factuur komt te staan?

Voor aanvraag AVD10300115 hoor ik graag van u of de betaling inmiddels al binnen is. Hebben jullie deze factuur naar ons gestuurd, of direct naar de financiële afdeling?

Het zou voor ons erg handig zijn als we de facturen (in ieder geval óók) elektronisch zouden ontvangen. Dan kunnen wij deze direct doorspelen naar de afdeling financiën voor een spoedbetaling. Als de informatie uit de attachment dan op de factuur vermeld staat, kunnen zij de betaling voldoen en weten ze aan wie ze het bedrag moeten doorberekenen.

Graag hoor ik hoe we deze problemen kunnen oplossen om tot een procedure voor vlotte betaling te komen.

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Concernstaf Kwaliteit en Veiligheid

[redacted]@radboudumc.nl

Radboud universitair medisch centrum

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen(628)

Geert Grooteplein 10 (route 628)

www.radboudumc.nl

Aanwezig: ma, wo en vr van 8.30 – 17.00 uur

Van: ZBO-CCD [mailto:ZBO-CCD@minez.nl]

Verzonden: maandag 20 april 2015 15:14

Aan: [redacted]

Onderwerp: RE: Facturatie projectaanvragen

Beste [redacted]

In antwoord op onderstaande mail hoop ik zo goed mogelijk antwoorden te geven, als er daarna nog onduidelijkheden zijn horen wij dat graag,

- 1) De factuur is onderdeel van de ontvangstbevestiging (laatste pagina), in principe worden alle brieven zowel per mail als per post gestuurd. Het kan zijn dat dit van onze kant nog niet altijd correct is gedaan.
- 2) Wij kunnen de factuur naar een ander postadres opsturen, stuurt u dan bij uw aanvraag als bijlage de administratieve gegevens mee
- 3) Als u een mailtje stuurt naar ZBO-CCD@minez.nl : verzoek om aanvraagnummer , ovv van uw NVWA deelnemersnummer en de titel van het project, dan krijgt u een dossiernummer per mail toegezonden. Als u dan later een aanvraag doet wordt deze weer aan dat dossier nummer gekoppeld.
- 4) Als wij een ordernummer of kostenplaatsnummer moeten vermelden op de factuur dan deze ook als bijlage meesturen met de projectaanvraag
- 5) Ook een naam die op de factuur vermeld moet worden graag meesturen met de administratieve bijlage

In het kort: u kunt van tevoren een aanvraagnummer opvragen, als u dan vervolgens 1 bijlage met alle administratieve gegevens meestuurt met de aanvraag, dan verwerken wij dat op de factuur,

Vriendelijke groet, [REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven

www.zbo-ccd.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

Van: [REDACTED]@radboudumc.nl [mailto:[REDACTED]@radboudumc.nl]

Verzonden: vrijdag 17 april 2015 16:28

Aan: ZBO-CCD

CC: [REDACTED]@radboudumc.nl

Onderwerp: Facturatie projectaanvragen

Geachte CCD,

Om de facturatie van de projectaanvragen vanuit Nijmegen soepel te laten verlopen, heb ik een aantal vragen.

- Op dit moment krijgen we het merendeel van de communicatie per mail, maar de facturen per post. Wij zouden graag ook de facturen digitaal toegestuurd krijgen. Is dit mogelijk?
- Het postadres van de IvD (gemachtigde namens de vergunninghouder) voor de dagelijkse communicatie is een ander adres dan het factuuradres. Op de facturen moet voor een goede verwerking bij de financiële administratie het juiste factuuradres worden weergegeven. Deze is:
Radboudumc
28 F&A crediteuren
Postbus 9101
6500HB, Nijmegen
- Normaal gesproken zou een factuur overeen moeten komen met een door ons aangemaakt ordernummer. Hiervoor heeft het de voorkeur dat we vroegtijdig het aanvraagnummer ontvangen, zodat er bij de financiële administratie vervolgens een ordernummer kan worden aangemaakt, naar jullie toe gestuurd en voor dat ordernummer door jullie een factuur kan worden aangemaakt. Is dit in jullie organisatie mogelijk?
- Als dat niet mogelijk is, dan is het alternatief dat er in de factuur een kostenplaatsnummer en een kostensoort worden weergegeven. Bijvoorbeeld in de omschrijving. Het kostenplaatsnummer is 040823 en de kostensoort 461220. Het gehele nummer wordt dan dus [REDACTED].
- Graag zouden we ook de naam van de aanvragend onderzoeker (de verantwoordelijke art. 9 dus) in de factuur terug kunnen zien. Dit zodat de financiële administratie weet op welke onderzoeksgroep de kosten moeten worden verhaald.

Graag horen wij van u wat de mogelijkheden zijn, zodat we het hele proces soepel kunnen laten lopen.

Met vriendelijke groet,


Concernstaf Kwaliteit en Veiligheid
@radboudumc.nl
M  Int. 

Radboud universitair medisch centrum
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen(628)
Geert Grooteplein 10 (route 628)
www.radboudumc.nl

Aanwezig: ma, wo en vr van 8.30 – 17.00 uur

Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 41055629. The Radboud university medical center is listed in the Commercial Register of the Chamber of Commerce under file number 41055629.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 41055629. The Radboud university medical center is listed in the Commercial Register of the Chamber of Commerce under file number 41055629.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 41055629.
The Radboud university medical center is listed in the Commercial Register of the Chamber of Commerce under file number 41055629.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen

Postbus 9102
6525 EZ Nijmegen

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD103002015137

Uw referentie

Bijlagen

1

Datum 30-06-2015

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 05 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Bone regeneration via cell combinations" met aanvraagnummer AVD103002015137. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna de wet). U kunt met uw project "Bone regeneration via cell combinations" starten. In afwijking van uw aanvraag wordt de vergunning afgegeven van 30 juni 2015 tot en met 30 juni 2017. De einddatum van de vergunning voor het project is aangepast omdat de CCD van mening is dat de termijn die aan een vergunning wordt gesteld, moet passen bij het werk dat in het project zal worden uitgevoerd. De CCD is van mening dat, gelet op de beperkte duur van de proeven, voor dit project een termijn van 2 jaar voldoende is. Daarnaast is de CCD van mening dat, gezien de ontwikkelingen in uw onderzoeksveld, het, in het kader van vermindering, niet wenselijk is dat de voorgestelde proeven pas over 2 jaar worden uitgevoerd.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie RUDEC gevoegd d.d. 01 juni 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons niet volledig vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. De CCD is namelijk van mening dat, gelet op de beperkte duur van de proeven en de ontwikkelingen in het onderzoeksveld, voor dit project een termijn van 2 jaar passend is. Wij nemen de rest van het advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in het colofon.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.


Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

- Hiervan deel uitmakend:
- DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Stichting Katholieke Universiteit Nijmegen
Adres: Geert Groteplein-Noord 9
Postcode en woonplaats: 6525 EZ Nijmegen
Deelnemersnummer: 10300

deze projectvergunning voor het tijdvak 30 juni 2015 tot en met 30 juni 2017, voor het project "Bone regeneration via cell combinations" met aanvraagnummer AVD103002015137, gebaseerd op het advies van Dierexperimentencommissie RUDEC.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED] Voor de uitvoering van het project is de Instantie voor Dierenwelzijn verantwoordelijk.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 05 juni 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 05 juni 2015;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 05 juni 2015;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 05 juni 2015

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Orthotopic (femoral condyle) and ectopic (subcutaneous) implantation	Rat	48	Matig

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat eventuele go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdooving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdooving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdooving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdooving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdooving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdooving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdooving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

Datum

30-06-2015

Onze referentie

AVD103002015137

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

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

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

Van: ZBO-CCD
Verzonden: dinsdag 30 juni 2015 12:53
Aan: [redacted]@radboudumc.nl'
CC: [redacted]@radboudumc.nl'; [redacted]@bjz.ru.nl'
Onderwerp: Beschikking aanvraag projectvergunning AVD103002015137
Bijlagen: Beschikking AVD103002015137.pdf;
Aanvraag_projectvergunning_[redacted]_5_6_2015_DECadvies.pdf

Geachte [redacted],

Op 05 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Uw aanvraag heeft betrekking op het project "Bone regeneration via cell combinations" met aanvraagnummer AVD103002015137. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Naar aanleiding van uw aanvraag delen wij u mede dat is besloten uw aanvraag voor de periode van 30 juni 2015 t/m 30 juni 2017 **toe te wijzen** (gelet op artikel 10a lid 8 Wet op de dierproeven, hierna: Wod).

Zie bijgaande brief, de ondertekende beschikking en de vergunning wordt u ook nog per post toegezonden.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

Centrale Commissie Dierproeven www.zbo-ccd.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: ZBO-CCD@minez.nl

[REDACTED]

Van: ZBO-CCD
Verzonden: dinsdag 30 juni 2015 13:01
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: Beschikking aanvraag projectvergunning AVD103002015137
Bijlagen: Aanvraag_projectvergunning_[REDACTED]_5_6_2015_DECadvies.pdf

Beste [REDACTED]

Al bestanden die wij ontvangen worden automatisch versleuteld. Ik ben inderdaad vergeten het DEC advies voor deze e-mail weer te 'unprotecten'.

Bij deze alsnog.

Met vriendelijke groet,

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 30 juni 2015 12:56
Aan: ZBO-CCD
Onderwerp: RE: Beschikking aanvraag projectvergunning AVD103002015137

Beste [REDACTED]

Dank je wel voor je bericht. Ik zie dat het bestand versleuteld is, en kan het bestand dus niet openen. Zou je me de onversleutelde versie willen verzenden?

Hartelijke groet,

Van: ZBO-CCD [<mailto:ZBO-CCD@minez.nl>]
Verzonden: dinsdag 30 juni 2015 12:53
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Beschikking aanvraag projectvergunning AVD103002015137

Geachte [REDACTED],

Op 05 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Uw aanvraag heeft betrekking op het project "Bone regeneration via cell combinations" met aanvraagnummer AVD103002015137. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Naar aanleiding van uw aanvraag delen wij u mede dat is besloten uw aanvraag voor de periode van 30 juni 2015 t/m 30 juni 2017 **toe te wijzen** (gelet op artikel 10a lid 8 Wet op de dierproeven, hierna: Wod).

Zie bijgaande brief, de ondertekende beschikking en de vergunning wordt u ook nog per post toegezonden.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven www.zbo-ccd.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: ZBO-CCD@minez.nl

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Het Radboudumc staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel in het handelsregister onder nummer 41055629. The Radboud university medical center is listed in the Commercial Register of the Chamber of Commerce under file number 41055629.

Van: ZBO-CCD
Verzonden: woensdag 1 juli 2015 16:30
Aan: [REDACTED]@radboudumc.nl'
Onderwerp: Terugkoppeling DEC aanvraag projectvergunning AVD103002015137

Geachte mevrouw [REDACTED]

Op 05 juni 2015 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project "Bone regeneration via cell combinations" met aanvraagnummer AVD103002015137.

De CCD heeft besloten de vergunning, overeenkomstig uw advies, te verlenen. In afwijking van de aanvraag wordt de vergunning afgegeven voor een periode van 2 jaar (i.p.v. 5 jaar). De einddatum van de vergunning voor het project is aangepast omdat de CCD van mening is dat de termijn die aan een vergunning wordt gesteld, moet passen bij het werk dat in het project zal worden uitgevoerd. De CCD is van mening dat, gelet op de beperkte duur van de proeven, voor dit project een termijn van 2 jaar voldoende is. Daarnaast is de CCD van mening dat, gezien de ontwikkelingen in het onderzoeksveld, het, in het kader van vermindering, niet wenselijk is dat de voorgestelde proeven pas over 2 jaar worden uitgevoerd.

De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

De CCD heeft de aanvrager niet om aanvullende informatie gevraagd.

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

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Centrale Commissie Dierproeven www.zbo-ccd.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: ZBO-CCD@minez.nl