

Inventaris Wob-verzoek W16-19S									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2016510								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x	x		x	
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x	x		x	
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2				x	x		x	
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3				x	x		x	
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4				x	x		x	
8	Flow-chart				x	x		x	
9	Addendum			x					
10	DEC-advies				x	x	x	x	
11	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
12	Advies CCD		x						x
13	Beschikking en vergunning				x		x	x	
14	Mail terugkoppeling DEC 26-5-2016				x		x	x	

ARD 114002016510



12 APR. 2016

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 11400															
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1"><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td colspan="2">VU medisch centrum Amsterdam</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td colspan="2">[REDACTED]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td colspan="2"></td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	VU medisch centrum Amsterdam		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]		KvK-nummer								
Naam instelling of organisatie	VU medisch centrum Amsterdam																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																
KvK-nummer																	
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="1"><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>De Boelelaan</td><td>117</td></tr><tr><td>Postbus</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>1081HV</td><td>Amsterdam</td></tr><tr><td>IBAN</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td colspan="2"></td></tr></table>	Straat en huisnummer	De Boelelaan	117	Postbus			Postcode en plaats	1081HV	Amsterdam	IBAN			Tenaamstelling van het rekeningnummer		
Straat en huisnummer	De Boelelaan	117															
Postbus																	
Postcode en plaats	1081HV	Amsterdam															
IBAN																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer																	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><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></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]	
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie	[REDACTED]																
Afdeling	[REDACTED]																
Telefoonnummer	[REDACTED]																
E-mailadres	[REDACTED]																
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[REDACTED]</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" 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></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]	
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie	[REDACTED]																
Afdeling	[REDACTED]																
Telefoonnummer	[REDACTED]																
E-mailadres	[REDACTED]																

- 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 | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 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 1 . 0 6 . 2 0 1 6 |
| Einddatum | 0 1 . 0 6 . 2 0 2 1 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Evaluatie van de biodistributie, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drugs") tegen kanker
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Evaluatie van de verdeling, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drugs" genoemd)
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-------------|
| Naam DEC | DEC VU-VUmc |
| Postadres | Amsterdam |
| E-mailadres | |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1584 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
- 7 bijlagen

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	[Redacted]
Functie	[Redacted]
Plaats	Amsterdam
Datum	6-4-2016
Handtekening	[Redacted]



Format Projectvoorstel dierproeven

1. Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
2. Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
3. Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
4. Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

1. Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
2. Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
3. Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het

opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

De aanvraag betreft de "*in vivo*" (binnen het lichaam) karakterisering van nieuwe medicijnen, die kandidaat zijn om voor het eerst in kankerpatiënten getest te gaan worden. De ontwikkeling van nieuwe kandidaatmedicijnen kent verschillende selectieprocedures, zoals onderzoek met weefselbiopten en/of "*in vitro*" (in een kweekfles) met gekweekte cellen. Zo is bekend op welke cruciale moleculaire processen van de ziekte het medicijn aangrijpt. Dit vooronderzoek vindt plaats in onderzoekscentra (universiteit of zelfstandige centra zoals het [REDACTED], academisch medische ziekenhuizen of binnen de farmaceutische industrie). Echter, dan is nog niet bekend hoe een medicijn zich in het lichaam gedraagt, of het daar op de juiste manier op de ziekte aangrijpt en of het veilig is. Voordat dergelijke medicijnen bij patiënten toegediend kunnen worden, zullen de medicijnen eerst getest worden op hun werkingsmechanisme ("proof of principle"), optimale toediening, veiligheid en effectiviteit in proefdiermodellen.

Een grote beperking bij de huidige medicijnontwikkeling is dat men na toediening aan dier of mens geen idee heeft waar het medicijn in het lichaam blijft en wat het daar doet. Men kan hooguit bloed afnemen en zien of het medicijn nog in het bloed aanwezig is. Daarnaast is na langere tijd waar te nemen of er bijwerkingen ontstaan en of het medicijn eventueel de ziekte terugdringt. Maar heel veel vragen kunnen niet beantwoord worden, bijv. of het medicijn selectief in de tumor ophoopt, of het eventueel ook in gezonde organen ophoopt en daar mogelijk bijwerkingen veroorzaakt, of het medicijn in het lichaam stabiel blijft, hoe het eventueel afgebroken wordt, wat de optimale dosis van het medicijn is, hoe het medicijn zich gedraagt in combinatie met andere medicijnen, of het medicijn op de plaats van de tumor werkzaam is, of het gedrag van het medicijn bij ieder dier of mens met dezelfde tumor hetzelfde is, en bij wie het medicijn het beste toegepast kan worden. Omdat deze vragen tot voor kort niet effectief beantwoord konden worden, was het gevolg dat er zeer veel proefdieren en mensen in studies gingen (duizenden) voordat een medicijn geregistreerd kon worden en beschikbaar kwam voor routinebehandeling van patiënten.

De praktijk leert dat ruim 50% van de medicijnen niet verder ontwikkeld wordt omdat ze geen goede ophoping in de tumor laten zien. Dit percentage ligt bij ons lager omdat veel van de medicijnen die wij testen vooraf zeer uitgebreid door de farmaceutische industrie *in vitro* getest zijn. Soms kan ophoping verbeterd worden door het medicijn chemisch aan te passen. Vervolgens kan de ontwikkeling van de overgebleven geneesmiddelen voortijdig gestaakt worden omdat ze te toxisch blijken of niet effectief genoeg. Uiteindelijk zal zo'n 30-40% doorgaan naar de kliniek. De kans dat ze daar succesvol worden is in ons geval groter dan gemiddeld omdat wij de belangrijkste karakteristieken van het medicijn in proefdieren met de relevante ziekte vooraf nauwkeurig vaststellen. Op dit moment bereikt slechts 10% van de medicijnen die in klinische studies getest wordt uiteindelijk de eindstreep, d.w.z. registratie waardoor ze routinematig bij patiënten gebruikt mogen worden. Door onze gerichtere en stringenter selectie in proefdiermodellen, denken we dat dit percentage uiteindelijk omhoog kan gaan naar 20-30%. Immers, medicijnen met een suboptimaal *in vivo* gedrag zullen vroegtijdig afvallen, zelfs al bij de eerste evaluaties in proefdieren.

VUmc is bezig om dit proces te verbeteren. Dit gebeurt door medicijnen te voorzien van een radioactief of fluorescent label (hierdoor ontstaan zgn. "tracers") waardoor de plaats van het medicijn eenvoudig in het lichaam is terug te vinden. Bovendien kan nauwkeurig vastgesteld worden hoeveel van het medicijn in de tumor en gezonde organen ophoopt. Deze techniek is zowel voor proefdieren als voor mensen/patiënten te gebruiken. Het vaststellen van de verdeling van een medicijn *in vivo* wordt het vaststellen van de "biodistributie" genoemd. Heel veel van de eerder genoemde vragen kunnen nu effectiever beantwoord worden. Bovendien zijn er uiteindelijk minder proefdieren/mensen in studies nodig en is de kans dat een medicijn onoordeelkundig gebruikt wordt en tot onacceptabele bijwerkingen leidt

veel kleiner. Het onderzoek behelst dus het vervangen van de oude manier van medicijnontwikkeling voor een efficiëntere nieuwe manier, die tot vermindering en verfijning van proefdiergebruik leidt.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

4. In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
5. In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Het uiteindelijke doel van ons onderzoek is om op een efficiënte manier betere medicijnen te krijgen voor de behandeling van kanker. Door medicijnen licht radioactief of fluorescerend te maken kan het gedrag van een medicijn in het lichaam nauwkeurig worden vast gesteld waardoor het mogelijk wordt in een vroeg stadium kansrijke van kansarme medicijnen te onderscheiden. Haalbaarheid: de studies naar betere en snellere medicijnontwikkeling doorlopen de volgende fasen:

Het labelen van medicijnen met radioactiviteit of fluorescente stoffen gebeurt volgens zgn. "Good Manufacturing Practice" (GMP) in speciale laboratoria waar de medicijnen steriel blijven en ook het personeel optimaal beschermd is. Het koppelen van radioactiviteit of fluorescente stoffen moet "inert" gebeuren, zodat het *in vivo* gedrag en de werking van het medicijn er niet door verandert. Dit wordt met een reeks van *ex vivo* kwaliteitstesten ("Quality Control", QC) gecontroleerd en *in vivo* met behulp van beeldvormende technieken (volgende paragraaf [REDACTED]). [REDACTED]

De afdeling [REDACTED] heeft een unieke positie in de wereld voor wat betreft het nauwkeurig karakteriseren van vooral nieuwe medicijnen in het lichaam van dieren en mensen. Zoals beschreven worden de medicijnen licht radioactief (of fluorescerend) gemaakt zodat de opname van het medicijn in de tumor en in de verschillende gezonde organen nauwkeurig gekwantificeerd kan worden, [REDACTED]

[REDACTED] Binnen [REDACTED] Zeer veel grote internationale farmaceutische bedrijven en midden- en kleinbedrijven op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling, en andere kennisinstellingen zoals [REDACTED] en [REDACTED], komen met hun vraagstellingen bij [REDACTED], omdat bij [REDACTED] specifieke expertise aanwezig is om deze vraagstellingen doeltreffend, en met gebruik van zo min mogelijk proefdieren, te beantwoorden. Gegevens verkregen bij proefdieren moeten daarbij optimaal relevant zijn bij het inschatten of het medicijn ook bij patiënten kansrijk zal zijn. [REDACTED]

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Door de altijd voortschrijdende wetenschappelijke kennis ontstaat er een steeds beter inzicht in de moleculaire achtergrond van ziekten. De ontrafeling van de structuur van het menselijk DNA eind vorig millennium heeft daar sterk toe bijgedragen. Dit heeft geleid tot nieuwe mogelijkheden om diagnostica en therapeutica te ontwikkelen die zeer selectief in de tumor ophopen en daar hun diagnostische of therapeutische functie hebben. Voor anti-kankermiddelen betreft dit laatste het zeer selectief vernietigen van tumorcellen of het tot stilstand brengen, terugdringen of genezen van de ziekte. Dergelijke middelen worden daarom ook wel "targeted drugs" genoemd.

Ondanks deze wetenschappelijke vooruitgang is de vooruitgang in de behandeling van patiënten met kanker niet zo spectaculair, en heeft de translatie naar een effectieve klinische toepassing dus nog onvoldoende plaatsgevonden. Zoals uit onderstaande tabel blijkt hebben kankerpatiënten maar 25% kans op baat van behandeling met medicijnen en de jaarlijkse omzet aan medicijnen is ongeveer 800 miljard Euro met een *gemiddelde* effectiviteit van ca. 40%.

Er zijn verschillende redenen waarom de effectiviteit van medicijnen zo laag is; niet iedere patiënt met ogenschijnlijk dezelfde ziekte reageert hetzelfde op een medicijn. Inmiddels weten we dat bepaalde ziekten, bijv. borstkanker, weer uit subgroepen van ziekten bestaan, die ieder weer anders op medicijnen reageren. Daarnaast zien we nu, doordat we medicijnen met imaging in het lichaam af kunnen beelden, dat dezelfde medicijnen zich bij verschillende patiënten anders gedragen (verschillende farmacokinetiek). Dit heeft er toe geleid dat farmaceutische bedrijven op zoek zijn gegaan naar medicijnen die effectief zijn bij **subgroepen** van patiënten. Voor medicijnontwikkeling betekent dit dat het gebruik van goed gekarakteriseerde relevante ziektemodellen en een nauwkeurige bepaling van wat medicijnen daadwerkelijk in het zieke lichaam doen, onontbeerlijk is. Onze translationele aanpak (zie 3.4) is daar volledig op gericht.

De nieuwe generatie medicijnen is duur. Als voorbeeld: een behandeling met het medicijn "bevacizumab" voor de behandeling van dikke darm kanker kost zo'n 80.000 €/jaar. De gemiddelde levensverlenging is 2 maanden. Sommige patiënten hebben 2 jaar levensverlenging, maar een groot gedeelte van de patiënten heeft helemaal geen baat bij behandeling (en soms wel de bijwerkingen). De ontwikkeling van medicijnen specifiek voor kleine subgroepen patiënten betekent dat de medicijnen mogelijk nog duurder zullen worden. Mogelijk zo duur dat ze daardoor niet langer beschikbaar blijven voor de meeste patiënten. Daarom zal medicijnontwikkeling/testen efficiënter moeten. Onze aanpak, waarbij we met behulp van imaging in een vroegtijdig stadium kansrijke van kansarme medicijnen kunnen onderscheiden, is daarvoor een belangrijke mogelijkheid.

CURRENT INEFFECTIVENESS (%) OF DRUGS MEANS PHARMA NEEDS NEW STRATEGIES

	%
Depression	38
Asthma	40
Cardiac Arrhythmias	40
Diabetes	43
Migraine	48
Arthritis	50
Osteoporosis	52
Alzheimer's	70
Cancer	75

Zie ook dit recent artikel:



PHARMA WILL GO FROM BLOCKBUSTERS FOR HUGE GROUPS TO MORE EFFECTIVE MEDICINES FOR SUBGROUPS AND/OR FOR ONE PATIENT

Of nieuwe anti-kankermedicijnen inderdaad zeer selectief zijn kan alleen maar goed *in vivo* vastgesteld worden door de biodistributie in proefdieren met de specifieke tumor nauwkeurig te bepalen. Gebruik van proefdiermodellen, die het type tumor zoals die bij de mens voorkomt zo goed mogelijk representeren, is in dat stadium van medicijnontwikkeling belangrijk omdat hiermee het beste de situatie van een patiënt nagebootst wordt: vergelijkbare weefsel-architectuur van de tumor en het normaal weefsel, bloedvoorziening, afweersysteem, realistische farmacokinetiek en afbraak van medicijnen, en de gradiënt van voeding- en afvalstoffen. Bovendien is bekend dat voor de selectie van nieuwe medicijnen *in vitro* resultaten beperkte voorspellende waarde hebben voor de situatie in de patiënt. Obductie van groepen dieren [REDACTED] heeft hier veel meer waarde. Op deze manier kan ook nagegaan worden bij welke dosering een medicijn het beste in de tumor komt. Pas als deze karakteristieken vastgesteld zijn is het zinvol om naar de veiligheid en de effectiviteit van het medicijn te gaan kijken. Deze aanpak leidt tot het unieke resultaat dat:

- (1) Op een zeer efficiënte manier, met gebruik van zo weinig mogelijk proefdieren, kunnen de meest effectieve medicijnen geselecteerd worden. Efficiëntere selectie van kansrijke medicijnen is nodig omdat hiermee de prijs van "dure medicijnen" naar beneden gebracht kan worden, waardoor meer patiënten toegang zullen krijgen tot de medicijnen.
- (2) Exact dezelfde aanpak kan gevolgd worden voor patiënten. Ook hier geldt een efficiëntere ontwikkeling van medicijnen met minder patiënten. Daarnaast biedt het gebruik van gelabelde medicijnen de mogelijkheid om patiënten te selecteren die de meeste kans hebben op baat van de therapie: "therapie op maat". Alleen patiënten met goede opname van het medicijn in de tumor hebben kans op baat van de therapie. Indien dit niet het geval is kan beter ingezet worden op een andere therapie.
- (3) Doordat bij deze aanpak het *in vivo* gedrag van een nieuw medicijn nauwkeurig vastgelegd wordt, kan vroegtijdig vastgesteld worden of bepaalde eigenschappen van een medicijn eerst verbeterd moeten worden, alvorens verdere *in vivo* therapiestudies plaatsvinden.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

(1) alleen medicijnen die in eerder onderzoek *in vitro* in celculturen een bepaalde **tumor-selectieve werking** hebben laten zien zullen in proefdieren geëvalueerd worden. Dit vooronderzoek vindt plaats in onderzoekscentra (universiteit of zelfstandige centra zoals [REDACTED], academisch medische ziekenhuizen of binnen de farmaceutische industrie). Vervolgens wordt het preklinisch onderzoek met *gelabelde* medicijnen bij ons uitgevoerd in proefdieren. Proefdierstudies zijn zeer belangrijk in het vooronderzoek om een medicijn later klinisch te evalueren, omdat alleen proefdiermodellen op een juiste manier rekening houden met de complexiteit van de ziekte en inzicht geven in de toxische bijwerkingen op normale organen; (2) daartoe zullen er **proefdiertumormodellen** opgezet en in stand gehouden moeten worden, die de humane ziekte zo goed mogelijk representeren, waarna de medicijnen getest kunnen worden. Zoals in muizen waar stukjes van een menselijke tumor geïmplanterd zijn. Na uitgroei van de tumor kan de tumor verwijderd worden, in stukjes gesneden en kunnen de stukjes gebruikt worden voor implantatie bij een nieuwe groep muizen. Zo wordt een menselijke tumorlijn in proefdieren "in stand gehouden" en voor experimenten gereed gemaakt; (3) vervolgens zal in de hierboven beschreven tumormodellen *in vivo* vastgesteld worden of het (gelabelde) medicijn **selectief** en in **voldoende mate** in de tumor ophoopt. Hierbij wordt het medicijn in verschillende doseringen aan het proefdier toegediend waarna op verschillende tijdstippen na injectie de distributie van

het medicijn in het proefdier wordt bepaald. Als het medicijn niet selectief en/of onvoldoende ophoopt in de tumor, en er ook geen aangrijpingspunt is om de eigenschappen van het medicijn te verbeteren, dan zal de verdere ontwikkeling van het medicijn **gestaakt** worden; (4) van medicijnen die wel ziekte selectiviteit vertonen zal bepaald worden of ze veilig zijn bij een bepaalde dosis of hoeveel van het medicijn gegeven kan worden zonder dat er onacceptabele toxiciteit ontstaat (bepaling van de Maximaal Tolerabele Dosis = MTD). Het gaat hierbij dus om het vaststellen van de **veiligheid** van het medicijn, zodat er bij effectiviteitsstudies geen onnodig lijden van dieren ontstaat. Mocht het medicijn te toxisch blijken dan zal er ook **geen** verdere ontwikkeling plaats vinden; (5) Vervolgens wordt de **effectiviteit** van het medicijn vastgesteld, eventueel ten opzichte van bestaande geneesmiddelen, of in combinatie met andere geneesmiddelen. Dit gebeurt in dieren met een tumor. Mocht het nieuwe medicijn geen meerwaarde hebben t.o.v. bestaande medicijnen, dan zal de ontwikkeling van het medicijn **gestaakt** worden. Bij tekenen van onacceptabele toxiciteit, zal er ook **geen** verdere ontwikkeling plaats vinden.

Tot slot kunnen met het gelabelde medicijn nog diverse andere klinische toepassingen nagegaan worden, bijv.: (i) of hiermee de tumor(en) vroegtijdig gedetecteerd kunnen worden, (ii) of de dosering geoptimaliseerd kan worden, eventueel in combinatie therapie, en (iii) of de response van de behandeling vastgesteld kan worden.

Mocht een medicijn het hele traject met succes doorlopen, dan zullen er eerst gedetailleerde toxicologische studies uitgevoerd moeten worden voordat het medicijn bij patiënten gebruikt mag worden. Dergelijke tox. studies maken geen onderdeel uit van deze aanvraag.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

Hoofdlijn:

Opzetten van voor de humane ziekte relevante **proefdiermodellen** in muis of rat waarin medicijnen met een **tumor-selectieve werking** kunnen worden onderzocht. Dit onderdeel omvat het opzetten van *in vivo* tumorlijnen vanuit gekweekte tumorcellen (in bijlagen aangeduid met **A1**) of tumorweefselstukjes (**A2**), en het gereed maken van de proefdieren met de betreffende tumorlijnen voor studies met geneesmiddelen (zie hierna).

Met gelabelde medicijnen zullen daarin **biodistributie en [REDACTED] studies** (bijlage 2) plaatsvinden. Daarbij zal in alle gevallen het welzijn van het dier goed in de gaten gehouden worden. Vrijwel alle proefdiertumormodellen worden al lange tijd door ons gebruikt waardoor betrokken medewerkers hier goed oog voor hebben. Bij nieuwe modellen zal de bestaande literatuur en ervaringen van collega's worden meegenomen om de juiste modelkeuze te maken en de betrokkenen medewerkers zullen zich eerst moeten bekwamen.

De **veiligheid/MTD van een medicijn** kan vastgesteld worden in gezonde muizen of ratten. In een gedeelte van de studies **beschreven in bijlage 3 (A1)** wordt gekeken hoeveel het dier van een medicijn kan verdragen na een eenmalige toediening. Dit zijn studies waarbij de **MTD** wordt vastgesteld. In een ander gedeelte van de studies (**A2**) wordt de veiligheid van een medicijn vastgesteld, zonder dat daarbij de MTD opgezocht wordt. Dit laatste kan het geval zijn voorafgaande aan studies waarbij de effectiviteit van het nieuwe medicijn vergeleken wordt met die van een bestaand soortgelijk medicijn (benchmark effectiviteitsstudies), of als bekend is dat het medicijn een optimale werking heeft bij een dosis lager dan de MTD.

De **effectiviteit van een medicijn** (bijlage 4) zal altijd vastgesteld worden in muizen of ratten die de tumoren dragen. Hoe beter het ziektebeloop vergelijkbaar is met dat bij de mens, hoe relevanter de waarnemingen worden, en hoe groter de kans zal zijn dat een medicijn dat effectief is in proefdieren ook effectief zal blijken te zijn in de mens.

Type studies:

Alleen medicijnen die *in vitro* een **tumor-selectieve werking** hebben getoond komen in aanmerking voor evaluatie in **proefdiertumormodellen**, zoals anti-kanker middelen waarvan

aangetoond is dat ze zeer effectief en selectief menselijke tumorcellijnen in celkweek kunnen doden). We zullen dan dezelfde cellijnen ook gebruiken om tumorgroei te induceren bij muis of rat. Daarbij kunnen menselijke tumorcellen of stukjes menselijke tumor subcutaan in de flank van het proefdier worden ingebracht, of in het orgaan waar de tumor normaal ontstaat (zgn. orthotopische modellen: bijv. pancreascarcinoomcellen die in de pancreas van de muis ingebracht worden of blaaskankercellen die in de blaaswand kunnen groeien). Omdat het vaak menselijke tumorcellen zijn, die i.h.a. moeilijk groeien in normale muizen, wordt gebruik gemaakt van muizen met een beperkte afweer, zoals naakte-, SCID- of NSG-muizen. Dit voorbeeld is relevant voor het testen van medicijnen, omdat het aangrijpingspunt / target van deze medicijnen van menselijke herkomst is (zoals een receptor die er voor zorgt dat kanker blijft groeien en pas als het medicijn de receptor blokkeert zal de tumorgroei stoppen). Een muis of rat heeft vaak een soortgelijke receptor, ook in normale organen, maar kan net iets anders zijn waardoor het medicijn daar geen / minder invloed op heeft. Dit kan tot gevolg hebben dat de resultaten bij dieren met een menselijke tumor een te rooskleurig beeld geven van de klinische potentie van het medicijn: het geeft wel een goed beeld van de anti-tumorwerking, maar de bijwerkingen worden onderschat. Daarom worden bij dit soort studies ook proefdieren (bijna altijd muizen) gebruikt waarbij het menselijke aangrijpingspunt/target in de organen van het dier tot expressie gebracht wordt: de zgn. genetisch gemodificeerde muizen ("knock-out" en "transgene" muizen).

Het onderzoek richt zich op medicijnen voor het behandelen van kanker (veelal gericht tegen specifieke tumortypen zoals hoofd-hals-, borst-, long-, blaas-, pancreas- prostaat-hersenen-, en colorectalkanker). De dierproeven, inclusief imaging procedures, zullen volgens "Standard Operating Procedures" (SOPs) uitgevoerd worden. Dit zal leiden tot uniformiteit in de gebruikte technieken, dierhandelingen, registraties, verfijning, vermindering ongerief (niet alleen door deskundigheid - die alle medewerkers behoren te hebben - maar vooral door de deskundigheid van de betrokken medewerkers gezien hun uitgebreide ervaring met biotechniek, anesthesiemethoden, pijnbestrijding en het bijhouden van hun vaardigheden) en standaardisatie van studies.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Tumormodellen worden gebruikt omdat die een goed mogelijk voorspellende waarde hebben bij het testen van nieuwe medicijnen en daarvoor worden deze modellen in muis of rat ontwikkeld (type dierproef 1). In de **imaging en ex vivo weefseldistributiestudies** (type dierproef 2) zal worden onderzocht of het gelabelde medicijn goede eigenschappen bezit om selectief in de tumor op te hopen (bijv. hoge selectieve opname in de tumor en een goede verblijftijd/retentie in de tumor). De opname zal dosis en tijdafhankelijk zijn en kan uitgedrukt worden als percentage van de geïnjecteerde hoeveelheid medicijn die per gram (%ID/g) weefsel ophoopt. Als deze targeting eigenschappen niet goed zijn is het niet zinvol om de veiligheid en effectiviteit van het medicijn te gaan vaststellen. Als de targeting eigenschappen wel goed zijn, zal eerst een **veilige dosis** voor effectiviteitsstudies vastgesteld worden. Dit kan de MTD zijn (type dierproef 3). Daarbij wordt in eerste instantie gekeken naar effecten op globale kenmerken van het dier, zoals uiterlijke kenmerken, gewicht en gedrag. Pas als hier door het medicijn veranderingen ontstaan, zal op orgaanniveau gekeken gaan worden naar afwijkingen/toxiciteit. Als het medicijn onacceptabele toxiciteit geeft, dan zullen geen effectiviteitstudies plaatsvinden. Tot slot wordt gekeken of het medicijn bij veilige dosering inderdaad **effectief** is in proefdieren een tumor (type dierproef 4). De effectiviteit wordt bepaald door te kijken naar remming van de tumorgroei en/of de tumoren kleiner worden. Als het medicijn onvoldoende effectief blijkt zal het medicijn niet voor klinische studies in aanmerking kunnen komen.

- Picture Flowchart-

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Tumormodellen
2	Imaging en <i>ex vivo</i> weefseldistributiestudies
3	Veiligheid/MTD studies
4	Effectiviteitsstudies
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage Beschrijving dierproeven

1. Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
2. Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
3. Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
4. Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11400	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	VU medisch centrum , Amsterdam	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		1	Tumormodellen

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Het onderzoek richt zich op medicijnen voor het behandelen van kanker (veelal gericht tegen specifieke tumortypen zoals hoofd-hals-, borst-, long-, blaas-, pancreas- prostaat- hersenen-, en colorectalkanker). Dit onderdeel beschrijft de handelingen die nodig zijn voor het opzetten van *in vivo* tumorlijnen vanuit gekweekte tumorcellen (hieronder aangeduid met **A1**) of tumorweefselstukjes (**A2**).

Alleen anti-kankermedicijnen die in eerder onderzoek *in vitro* in celculturen een bepaalde tumor-selectieve werking hebben laten zien zullen in proefdieren geëvalueerd worden. Dit vooronderzoek vindt plaats in onderzoekscentra (universiteit of zelfstandige centra zoals het [redacted], academisch medische ziekenhuizen of binnen de farmaceutische industrie). De genoemde anti-kanker middelen zijn gericht op het zeer effectief en selectief doden van tumorcellijnen. We proberen dan dezelfde cellijnen ook te gebruiken om tumorgroei te induceren bij proefdieren. Hieraan voorafgaand wordt de tumorcellijn nauwkeurig gekarakteriseerd, om er zeker van te zijn dat deze tijdens *in vitro* groei onveranderd is gebleven. Het is onderzoek met snelle ontwikkelingen waarbij planning van proefdierstudies efficiënt moet gebeuren. Hiervoor worden tumorlijnen van vrijwel alle tumortypen gebruikt, maar in het bijzonder hoofd-hals-, borst-, long-, blaas, pancreas, prostaat, hersenen en colorectalkanker. Het s.c. xenograftmodel in vooral naakte muizen (maar ook toegepast in naakte ratten) is een wereldwijd veel gebruikt model voor deze studies. In toenemende mate wordt ook gebruik gemaakt van orthotopische modellen d.w.z. dat de tumorlijnen worden geplaatst in het zelfde orgaan van de muis of rat waar de tumorlijn van afkomstig is (zie A1). Daarnaast worden s.c. xenograftlijnen van humane oorsprong vaak tussen de verschillende experimenten in door

transplantatie in stand gehouden (zie A2)

Omdat het inderdaad vaak menselijke tumorcellen zijn die i.h.a. moeilijk groeien in normale muizen, wordt veelal gebruik gemaakt van muizen met een beperkte afweer, zoals naakte-, SCID- of NSG-muizen. Dit voorbeeld is relevant voor het testen van medicijnen, omdat het aangrijpingspunt/target van menselijke herkomst is, zoals bijv. een receptor die er voor zorgt dat de tumor blijft groeien, en pas als het medicijn de receptor blokkeert zal de tumorgroei stoppen. Het proefdier zelf heeft vaak een soortgelijke receptor, ook in normale organen, maar net iets anders waardoor het medicijn daar geen invloed op heeft. Daardoor kan zo'n studie in dit type muis een te rooskleurig beeld geven van de klinische potentie van het medicijn: het geeft wel een goed beeld van het effect van het medicijn op de tumor, maar de bijwerkingen worden onderschat. Een andere aanpak is dat proefdieren worden gebruikt waarbij het menselijke aangrijpingspunt/target ook in normale organen van het dier tot expressie gebracht wordt, zgn. genetisch gemodificeerde muizen zoals "knock-out" en "transgene" muizen of syngeneic tumormodellen zoals in het geval van blaaskankermodel waar zowel tumor als normale weefsels van muizen oorsprong zijn.

A.1. Gekweekte tumorcellen (o.a. humane oorsprong: borst-, hoofd-hals-, long-, pancreas, hersenen en colorectalkanker; murine oorsprong: blaaskanker) worden zonder verdoving s.c. in beide flanken, of onder verdoving orthotopisch direct in het doelorgaan, van muis of rat ingespoten. De tumor take rate en groeisnelheid kan variëren afhankelijk van de gebruikte cellijn. Het minimale aantal dieren zal 3 per tumorlijn zijn. Uit ervaring en/of uit de beschikbare literatuur is i.h.a. af te leiden wat de 'tumor take rate' en groeisnelheid zal zijn. Dit zal per tumorlijn en per experiment nauwkeurig worden bijgehouden en gerapporteerd aan de IvD. De algemene conditie zal dagelijks worden gecontroleerd, het gewicht van de dieren zal regelmatig worden bepaald, en bij opkomst van s.c. tumoren zal de tumorgrootte worden bepaald m.b.v. calipermetingen in 3 dimensies. De groei en tumorgrootte van orthotopisch tumoren zal met imaging worden bepaald, bijv. door gebruik van een bioreporter die in de cellen tot expressie wordt gebracht en bioluminescentie. Door regelmatige controle, en door onze algemene ervaring met dit model, kan voortijdig voorkomen worden dat het ongerief voor de dieren matig of ernstig wordt.

A.2. Tumorweefselstukjes implanteren in de naakte-, SCID-, NSG-muis of naakte rat: bij gebruik van tumorfragmenten worden de weefselstukjes onder anesthesie in een aantal dieren s.c. in beide flanken geïmplanterd. Deze procedure is bedoeld om de tumorlijn tussen de verschillende experimenten te handhaven d.m.v. extra passages. Eventueel overblijvend tumormateriaal kan worden gebruikt voor microscopische analyse, of voor opslag in N₂. Indien de tumor take rate onbekend is: per tumorlijn 3 dieren in een pilot experiment om de take rate en groeisnelheid te bepalen. Aan de hand van die uitkomst kan het aantal dieren worden berekend voor het betreffende experiment. Het minimale aantal dieren zal 3 per tumorlijn zijn per 3-6 weken (passagetijd en aantal benodigde tumorweefselstukjes). In de praktijk zijn er meestal niet meer dan 6 tumorlijnen tegelijk in gebruik. Als er geen uitzicht is dat een bepaalde lijn gedurende de komende 3 maanden gebruikt gaat worden voor experimenten zal de tumorlijn worden gestopt. Bij een bekende tumor take rate van > 80% en een bekende groeisnelheid kan het experiment direct worden ingezet. De algemene conditie van de dieren zal dagelijks worden gecontroleerd, het gewicht van de dieren zal regelmatig worden bepaald en de bij opkomst van s.c. tumoren zal de tumorgrootte worden bepaald m.b.v. calipermetingen in 3 dimensies. Door regelmatige controle, en door onze algemene ervaring met dit model, kan voortijdig voorkomen worden dat het ongerief voor de dieren matig of ernstig wordt.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

De *in vivo* modellen bieden zeer belangrijke voordelen boven *in vitro*-systemen: weefselarchitectuur, doorbloeding, realistische farmacokinetiek, de gradiënt van voedings- en afvalstoffen. Er is beschreven dat er een goede correlatie bestaat tussen de resultaten in de tumormodellen en in patiënten. Bovendien is bekend dat *in vitro* resultaten beperkte

voorspellende waarden hebben voor de situatie bij de patiënt. De meeste nieuwe anti-kankermedicijnen die tegenwoordig ontwikkeld worden zijn bedoeld om de tumor selectief te targeten, om de tumor bij de wortels aan te pakken. Vandaar dat een realistische farmacokinetiek, doorbloeding en weefsel-architectuur onontbeerlijk zijn

Algemeen: na binnenkomst worden dieren groepsgewijs gehuisvest en gedurende een periode van tenminste 1 week gehanteerd voor acclimatisatie. Dieren worden dagelijks geobserveerd en na inzet experiment, 2x per week gewogen. Indien nodig worden individuele dieren geïdentificeerd m.b.v. oorknipjes of markering op de staart. S.c. tumorgroei wordt 2x per week gemeten met behulp van een schuifmaat. Orthotopische tumorgroei wordt 2x per week onder verdoving bepaald m.b.v. ()

A1. eenmalig s.c. inspuiten tumorcellen zonder verdoving bij muis of rat. Bij injectie tumorcellen op de plaats van het betreffende orgaan (orthotopische tumormodellen) zal het dier eerst onder verdoving worden gebracht en waar nodig adequate pijnstilling worden toegepast. Dit zijn tumormodellen in de pancreas, intraperitoneaal of in de hersenen. Bij tumoren in het brein worden de tumorcellen m.b.v. een stereotactisch frame, Hamiltonspuit en naald en de breinatlas in het gewenste deel van de hersenen gebracht. Wat betreft het orthotopische blaaskankermodel wordt via een kleine canule de tumorceloplossing in de blaas gebracht ()

A2. Bij elk dier (i.h.a. naakte-, SCID-, NSG-muis of naakte rat) worden onder verdoving twee, kleine tumorweefselstukjes s.c. geïmplanteerd door het maken van een klein sneetje in de huid en het inbrengen van de stukjes tumor m.b.v. een pincet. Ook zonder hechting groeien de sneetjes binnen enkele dagen dicht. Wanneer de tumoren ongeveer 500 mm³ zijn zal de tumorlijn doorgezet worden naar 3 volgende dieren. De donormuizen zullen worden gedood door middel van cervicale dislocatie onder anesthesie. In het geval van primair patiënten tumormateriaal wordt een identieke procedure gevolgd.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Voor elk experiment zal in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) een Power analyse worden uitgevoerd om het aantal dieren tot een minimum te beperken. Doordat de tumormodellen al jaren gebruikt worden en er grote ervaring is met de verschillende type experimenten waarbij de dieren ingezet worden, is ook een nauwkeurige inschatting voor het aantal benodigde dieren per experiment mogelijk. Voor het vaststellen van verschillen in tumor- en weefselopname / controle en artritis knieën wordt de Student's t-test voor ongepaarde data gebruikt zoals in eerdere onderzoeken met vergelijkbare experimenten is gebruikt en gepubliceerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Voor de experimenten worden jong volwassen muizen en ratten gebruikt (wildtype, immuundeficiënte, GGO) allen afkomstig van geregistreerde fokbedrijven. Tot nu toe werden vrijwel alleen vrouwelijke dieren gebruikt, maar er is nooit vastgesteld of het geslacht van de dieren invloed heeft op de uitkomst van experimenten. Vandaar dat in het vervolg zowel vrouwelijke als mannelijke dieren gebruikt zullen gaan worden, behalve als er aanwijzingen zijn dat het geslacht wel uit maakt.

() Het is niet eenvoudig om een schatting voor de toekomst te geven maar op basis van de afgelopen 5 jaar en de toenemende vraag vanuit farma bedrijven

kunnen we een reële inschatting maken.

A1: Opzetten tumormodellen vanuit ingespoten cellen: 3 muizen per cellijn (=3)

A2: Opzetten en in stand houden tumormodellen vanuit tumorweefselstukjes: iedere cellijn, 4x transplanteren per jaar in 3 muizen (= 12)

Hieronder vermelde getallen betreft uitsluitend het aantal dieren dat nodig is voor het opzetten en in stand houden van proefdiermodellen. Het aantal tumordragende dieren waarbij de medicijnen vervolgens op effectiviteit zullen worden bestudeerd worden in die betreffende bijlage genoemd.

Aantal dieren:	aantal cellijnen	per jaar	per 5 jaar
Naakte muizen (s.c.+orthotopisch)	A1: n = 10	30	150
	A2: n = 6	72	360
SCID / NSG muizen	A1: n = 5	15	75
	A2: n = 4	48	240
GGO muizen	A1: n = 5	15	75
	A2: n = 3	36	180
Normale muizen	A1: n = 2	6	30
Naakte ratten	A1: n = 4	12	60
	A2: n = 2	24	120

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging:

De *in vivo* modellen bieden zeer belangrijke voordelen boven *in vitro*-systemen: weefselarchitectuur, doorbloeding, realistische farmacokinetiek, de gradiënt van voedings- en afvalstoffen. Er is beschreven dat er een goede correlatie bestaat tussen de resultaten in de tumormodellen en in patiënten. Bovendien is bekend dat *in vitro* resultaten beperkte voorspellende waarden hebben voor de situatie bij de patiënt. De meeste nieuwe anti-kankermedicijnen die tegenwoordig ontwikkeld worden zijn bedoeld om de tumor selectief te targeten, om de tumor bij de wortels aan te pakken. Vandaar dat een realistische farmacokinetiek, doorbloeding en weefselarchitectuur onontbeerlijk zijn. Medicijnen die in proefdieren getest worden, hebben al een uitgebreide *in vitro* selectie achter de rug, en zijn daarom zeer reële kandidaten voor evaluatie in patiënten. Voor ieder medicijn afzonderlijk zal in de betreffende protocollen deze afweging opnieuw gemaakt worden. Daarnaast bestaan er geen *in vitro* modellen waarin de interactie tussen tumorcellen en de omgeving van de ontstane tumor *in vivo* en de effecten van de te bestuderen stoffen, inclusief de farmacokinetiek / farmacodynamiek kan worden bestudeerd. Kennis over deze kinetiek is noodzakelijk voor de toepassing van tracers in andere experimentele onderzoeken (als voorbeeld: de folaatreceptor komt verhoogd tot expressie in bepaalde vormen van kanker maar ook in andere ziekten, zodat

die voor kankeronderzoek ontwikkelde tracer, ook in andere ziekten kan worden gebruikt).

Vermindering

A1, A2: Er zal zoveel mogelijk worden geprobeerd om het tumormodel vanuit gekweekte tumorcellen te starten waarvan de take rate en groeisnelheid bekend zijn.

Voor de implantatiemethode is het alternatief om zodra een xenograftlijn voor dierproeven nodig is, de lijn vanuit opslag (vloeibare stikstof) opnieuw op te starten. Het duurt dan echter voor de meeste tumormodellen een aantal passages in muizen (en dus diverse muizen) voordat de xenograftlijn stabiel genoeg is voor experimenten. Bij een periode langer dan 3 maanden tussen geplande experimenten wordt de xenograftlijn gestopt.

De opzet van de studies vermindert ook proefdieren, daar 1) vooraf, uitgebreide *in vitro* analyses van de te onderzoeken medicijnen worden uitgevoerd, 2) m.b.v. ██████████ imaging longitudinale studies met dezelfde dieren gedaan kunnen worden. Dit vermindert dieren t.o.v. *ex vivo* onderzoek van tumoren, omdat daar op ieder tijdstip dieren geofferd moeten worden

Verfijning

De dieren zullen dagelijks goed geobserveerd worden (gedrag, beweging, eten en drinken, zichtbare afwijkingen aan huid, ogen, oren, ontlasting) en humane eindpunten worden gehanteerd om onnodig lijden te voorkomen.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Acclimatisatie na binnenkomst dieren met dagelijkse observatie op mogelijke afwijkingen en regelmatig hanteren door ervaren diervverzorgers. Lawaai-gerelateerde stress zal tot een minimum zijn beperkt door de speciale, rustige, gecontroleerde (temperatuur en vochtigheid) huisvesting. De dieren zullen gezamenlijk worden gehuisvest. Om de leefomstandigheden te optimaliseren wordt, afgezien van muziek in de ruimte, de gebruikelijke bedding en houtkrullen ook rode kunststof- en kartonnen huisjes, houten blokjes en papieren handdoekjes toegevoegd. Pijnbestrijding zal waar nodig worden toegepast. Het gebruik van inhalatie-anesthesie leidt tot een snelle narcose en gaat gepaard met een beperkte vorm van analgesie, waardoor er sprake is van weinig ongerief. De dieren ontwaken snel, en lopen binnen 10 minuten weer in hun kooi rond. De neveneffecten van isofluraan op het fysiologisch systeem zijn in vergelijking met andere anesthetica beperkt. Tenslotte is er veel ervaring opgebouwd met isofluraan en is alle apparatuur voorhanden. Risico op complicaties zijn minimaal door de deskundigheid en uitgebreide ervaring bij de betrokken medewerkers. Het risico op bacteriële contaminatie of andere complicaties is zeer gering omdat de immuun-gecompromitteerde dieren in steriele filtertop kooien ██████████ worden gehuisvest, die alleen via een sluis te bereiken is. Hier worden de dieren bij een juiste temperatuur en vochtigheid gehuisvest. Het hanteren van de dieren in filtertopkooien zal in deze gecontroleerde ruimte plaatsvinden. De kans op pijn, lijden of angst wordt door deze maatregelen tot een minimum beperkt. Doordat de tumormodellen al jarenlang gebruikt worden, en door de grote ervaring van personeel dat de dieren dagelijks controleert, is de kans op matig tot ernstig ongerief vrijwel nihil. Indien pijnbestrijding nodig is zal dit worden toegepast in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Voor alle beschreven modellen wordt allereerst in de literatuur nagegaan of identieke proeven zijn uitgevoerd. Door onze specifieke expertise wordt onze afdeling vaak om advies gevraagd en/of samenwerkingsprojecten opgezet zowel met andere researchinstellingen met academia en farma. ██████████

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

1 Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

A1, A2: Er zal in lichte mate ongerief optreden is de ervaring van de laatste jaren met deze modellen, en de kans op matig of ernstig ongerief is vrijwel nihil. Mocht de tumorgroei op een bepaalde locatie onverwacht wel pijn veroorzaken, dan wordt het dier of direct geëuthanaseerd of er wordt in overleg met de IvD pijnstilling bepaald en toegepast.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

A1, A2: Geen tot licht (zie ook onder punt H.).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ziektemodel zelf kan de oorzaak zijn

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Allereerst zal in de literatuur en bij collega's worden nagegaan of schadelijke effecten te verwachten zijn, en welke die zijn, zodat daarop kan worden geanticipeerd. Daarnaast worden de dieren in optimale omstandigheden gehuisvest en na start van de studie dagelijks en individueel geobserveerd op mogelijke afwijkingen en regelmatig gehanteerd door ervaren diervverzorgers. Bij tekenen van lijden of ander mogelijk ongerief, wordt adequate pijnbestrijding toegepast in

overleg met de IvD (zie ook onder H) of het dier direct geëuthanaseerd (onder anesthesie).

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

De humane eindpunten beschreven in de "Code of Practice Dierproeven in Kankeronderzoek" (P. de Greeve, Inspectie W&V en <http://www.ivd-utrecht.nl/nl/wet-regels-en-richtlijnen/codes-of-practice/>) en in het "OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 19; Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation, pg 1-19" zullen te allen tijde worden toegepast. Dit houdt in dat het eindpunt nooit spontane sterfte van het dier mag zijn en nooit gewacht mag worden met euthanaseren tot het dier in stervende toestand verkeert. Vanaf aankomst en start behandeling wordt elk dier dagelijks geobserveerd op algehele conditie en gedrag, temperatuur, de inname van water en voedsel, gewichtsverlies, zichtbare infecties, gastro-intestinale afwijkingen (zoals diarree), oogproblemen, tremors en mogelijke circulatie-, ademhalings-, gedrag- en voortbewegingsproblemen. Geconstateerde afwijkingen worden genoteerd in het welzijnsdagboek en bij pijn of anderszins afwijkingen in bovengenoemde parameters (gewichtsverlies van max. 15% in 1-2 dagen en t.o.v. start behandeling, geen inname water/voedsel, zichtbare infecties, diarree, plasproblemen, tremors, afwijkingen in ogen, gedrag, temperatuur (te meten aan lichaamsuiteinden), circulatie, ademhaling, voortbeweging wordt het dier onder anesthesie getermineerd. Mochten zich onverwachte, onverklaarbare verschijnselen voordoen, zal een patholoog worden ingeschakeld om de weefsels van het dier nader te onderzoeken om de oorzaak proberen te achterhalen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

A1, A2: de verwachting is dat er alleen licht ongerief zal optreden en dat de kans op matig of ernstig ongerief vrijwel nihil is.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

A1, A2: de verwachting is dat er alleen licht ongerief zal optreden en dat de kans op matig of ernstig ongerief nihil is. **(zie ook het Addendum "Ongerieftabel")**.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Ja, omdat de tumoren te groot zouden kunnen worden en ook de weefsels en tumoren *ex vivo* nader zullen worden onderzocht.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

onoordeelkundig gebruikt wordt en tot onacceptabele bijwerkingen leidt veel kleiner. Als de biodistributie/imaging studies laten zien dat het medicijn niet selectief in de tumor ophoopt, en/of in hoge mate in normale organen ophoopt, kan verdere ontwikkeling van het medicijn gestaakt worden. Doordat, zoals hierboven beschreven, [REDACTED]

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Proefdieren met tumoren zoals beschreven in bijlage Type dierproef volgnummer 1 **“Tumormodellen”** ontvangen onder verdoving een tracerdosis (voor imaging zijn slechts zeer lage, niet toxische doses nodig) van het gemerkte medicijn intraveneus of intraperitoneaal in een volume van $\leq 200 \mu\text{l}$ in het geval van muizen en $\leq 500 \mu\text{l}$ in het geval van ratten. De proefdieren kunnen vervolgens onder verdoving 1 of meerdere [REDACTED] van maximaal 1 uur ondergaan [REDACTED] en/of gebruikt worden om *ex vivo* weefseldistributie van het gemerkte medicijn te bepalen. Voor dit laatste worden op verschillende tijdstippen na injectie de dieren verdoofd, getermineerd en worden bloed en organen uitgenomen waarna de opname van het medicijn in de verschillende weefsels kan worden uitgedrukt als percentage van de geïnjecteerde dosis per gram weefsel (%ID/g).

In het algemeen ondergaan de dieren die een snel klarend medicijn ontvangen slechts 1 scan direct na injectie. Grotere medicijnen zoals monoclonale antilichamen hebben een verblijftijd in het lichaam van dagen tot weken en dan worden er per proefdier 2-4 scans gemaakt met een tussenpose van 1 of meerdere dagen.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Voor elk experiment zal in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) een Power analyse worden uitgevoerd om het aantal dieren tot een minimum te beperken. Doordat de tumormodellen al jaren gebruikt worden, en er grote ervaring is met de verschillende type experimenten waarbij de dieren ingezet worden, is ook een nauwkeurige inschatting voor het aantal benodigde dieren per experiment mogelijk. Voor het vaststellen van verschillen in tumor- en weefselopname / controle wordt de Student's t-test voor ongepaarde data gebruikt zoals in eerdere onderzoeken met vergelijkbare experimenten is gebruikt en gepubliceerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

De *in vivo* tumormodellen bieden zeer belangrijke voordelen boven *in vitro*-systemen: weefselarchitectuur, doorbloeding, realistische farmacokinetiek, de gradiënt van voedings- en afvalstoffen. Er is beschreven dat er een goede correlatie bestaat tussen de resultaten in de tumormodellen en in patiënten. Bovendien is bekend dat *in vitro* resultaten beperkte voorspellende waarden hebben voor de situatie bij de patiënt. De meeste nieuwe medicijnen die tegenwoordig ontwikkeld worden zijn bedoeld om de tumor selectief te targeten om de tumor bij de wortels aan te pakken. Vandaar dat een realistische farmacokinetiek, doorbloeding en weefselarchitectuur onontbeerlijk zijn. Medicijnen die in proefdieren getest worden, hebben al een uitgebreide *in vitro* selectie achter de rug, en zijn daarom zeer reële kandidaten voor evaluatie in patiënten.

Voor de experimenten worden jong volwassen muizen en ratten gebruikt (wildtype, immuundeficiënte, GGO) allen afkomstig van geregistreerde fokbedrijven. Tot nu toe werden vrijwel alleen vrouwelijke dieren gebruikt, maar er is nooit vastgesteld of het geslacht van de

dieren invloed heeft op de uitkomst van experimenten. Vandaar dat in het vervolg zowel vrouwelijke als mannelijke dieren gebruikt zullen gaan worden, behalve als er aanwijzingen zijn dat het geslacht wel uit maakt.

1: Biodistributie studies muizen: Om een goed beeld te krijgen van de biodistributie van een geneesmiddel, en de dosisafhankelijkheid daarvan, wordt het geneesmiddel gemiddeld bij 3 doses getest, op 3 tijdstippen, met 5 dieren per tijdstip (= 45). Voor studies met naakte ratten en standaard muizen is de grootte van de studies 50% (= 22)

2: ■■■ studies muizen: per geneesmiddel gemiddeld 3 doses, 3 dieren per tijdstip (= 9). Voor ratten studies is grootte studie 50% (= 4)

Het aantal studies is gebaseerd op het aantal studies in het verleden en de trend van toename gedurende de afgelopen jaren.

Aantal dieren:	aantal medicijnen	per jaar	per 5 jaar
Naakte muizen (s.c. + orthotopisch)	1: n = 6	270	1350
	2: n = 6	54	270
SCID/NSG muizen	1: n = 3	135	675
	2: n = 3	27	135
GGO muizen	1: n = 2	90	450
	2: n = 2	18	90
Normale muizen	1: n = 1	22	110
	2: n = 1	9	45
Naakte ratten	1: n = 4	88	440
	2: n = 4	16	80

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging:

De *in vivo* modellen bieden zeer belangrijke voordelen boven *in vitro*-systemen: weefselarchitectuur, doorbloeding, realistische farmacokinetiek, de gradiënt van voedings- en afvalstoffen. Er is beschreven dat er een goede correlatie bestaat tussen de resultaten in de tumormodellen en in patiënten. Bovendien is bekend dat *in vitro* resultaten beperkte voorspellende waarden hebben voor de situatie bij de patiënt. De meeste nieuwe anti-kankermedicijnen die tegenwoordig ontwikkeld worden zijn bedoeld om de tumor selectief te targeten, om de tumor bij de wortels aan te pakken. Vandaar dat een realistische farmacokinetiek, doorbloeding en weefselarchitectuur onontbeerlijk zijn. Medicijnen die in proefdieren getest worden, hebben al een uitgebreide *in vitro* selectie achter de rug, en zijn daarom zeer reële kandidaten voor evaluatie in patiënten. Voor ieder medicijn afzonderlijk zal in de betreffende protocollen deze afweging opnieuw gemaakt worden. Daarnaast bestaan er geen *in vitro* modellen waarin de interactie tussen tumorcellen en de omgeving van de ontstane tumor

in vivo en de effecten van de te bestuderen stoffen, inclusief de farmacokinetiek / farmacodynamiek kan worden bestudeerd. Kennis over deze kinetiek is noodzakelijk voor de toepassing van tracers in andere experimentele onderzoeken [REDACTED]

Vermindering

In het geval van tumor-dragende dieren zal zoveel mogelijk worden gewerkt met tumorcellijnen waarvan bekend is wat de take rate en de tumorgroei is. Dit scheelt dieren. De opzet van de studies vermindert ook proefdieren, daar 1) vooraf, uitgebreide *in vitro* analyses van de te onderzoeken medicijnen worden uitgevoerd, 2) m.b.v. van [REDACTED] studies met dezelfde dieren gedaan kunnen worden. Dit vermindert dieren t.o.v. *ex vivo* onderzoek van tumoren, omdat daar op ieder tijdstip dieren geofferd moeten worden.

Verfijning

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Acclimatisatie na binnenkomst dieren met dagelijkse observatie op mogelijke afwijkingen en regelmatig hanteren door ervaren diervverzorgers. Lawaai-gerelateerde stress zal tot een minimum zijn beperkt door de speciale, rustige, gecontroleerde (temperatuur en vochtigheid) huisvesting. De dieren zullen gezamenlijk worden gehuisvest. Om de leefomstandigheden te optimaliseren wordt, afgezien van muziek in de ruimte, de gebruikelijke bedding en houtkrullen ook rode kunststof- en kartonnen huisjes, houten blokjes en papieren handdoekjes toegevoegd. Pijnbestrijding zal waar nodig worden toegepast. Het gebruik van inhalatie-anesthesie leidt tot een snelle narcose en gaat gepaard met een beperkte vorm van analgesie, waardoor er sprake is van weinig ongerief. De dieren ontwaken snel, en lopen binnen 10 minuten weer in hun kooi rond. De neveneffecten van isofluraan op het fysiologisch systeem zijn in vergelijking met andere anesthetica beperkt. Tenslotte is er veel ervaring opgebouwd met isofluraan en is alle apparatuur voorhanden. Risico op complicaties zijn minimaal door de deskundigheid en uitgebreide ervaring bij de betrokken medewerkers. Het risico op bacteriële contaminatie of andere complicaties is zeer gering omdat de immuun-gecompromitteerde dieren in steriele filtertop kooien [REDACTED] worden gehuisvest, die alleen via een sluis te bereiken is. Hier worden de dieren bij een juiste temperatuur en vochtigheid gehuisvest. Het hanteren van de dieren in filtertopkooien zal in deze gecontroleerde ruimte plaatsvinden. Bij tekenen van lijden wordt het dier geëuthanaseerd (onder anesthesie). De kans op pijn, lijden of angst wordt door deze maatregelen tot een minimum beperkt. Doordat de tumormodellen al jarenlang gebruikt worden, en door de grote ervaring van personeel dat de dieren dagelijks controleert, is de kans op matig tot ernstig ongerief vrijwel nihil. Indien pijnbestrijding nodig is zal dit worden toegepast in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Voor alle beschreven modellen wordt allereerst in de literatuur nagegaan of identieke proeven zijn uitgevoerd. Door onze specifieke expertise wordt onze afdeling vaak om advies gevraagd en/of samenwerkingsprojecten opgezet zowel met andere researchinstututen met academia en farma. [REDACTED]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

Er zal in lichte mate ongerief optreden is de ervaring van de laatste jaren met deze modellen, en de kans op matig of ernstig ongerief is vrijwel nihil. Mocht de tumorgroei op een bepaalde locatie onverwacht wel pijn veroorzaken, dan wordt het dier of direct geëuthanaseerd of er wordt in overleg met de IvD pijnstilling bepaald en toegepast.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Geen tot licht (zie ook onder punt H)

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ziektemodel zelf kan de oorzaak zijn

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Allereerst zal in de literatuur en bij collega's worden nagegaan of schadelijke effecten zijn te verwachten en welke die zijn zodat daarop kan worden geanticipeerd. Daarnaast worden de dieren in optimale omstandigheden gehuisvest en na start van de studie dagelijks en individueel geobserveerd op mogelijke afwijkingen en regelmatig gehanteerd door ervaren dierverzorgers. Bij tekenen van lijden of ander mogelijk ongerief, wordt adequate pijnbestrijding toegepast in

overleg met de IvD (zie ook onder H) of het dier direct geëuthanaseerd (onder anesthesie).

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

De humane eindpunten beschreven in de "Code of Practice Dierproeven in Kankeronderzoek" (P. de Greeve, Inspectie W&V en <http://www.ivd-utrecht.nl/nl/wet-regels-en-richtlijnen/codes-of-practice/>) en in het "OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 19; Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation, pg 1-19" zullen te allen tijde worden toegepast. Dit houdt in dat het eindpunt nooit spontane sterfte van het dier mag zijn en nooit gewacht mag worden met euthanaseren tot het dier in stervende toestand verkeert. Vanaf aankomst en start behandeling wordt elk dier dagelijks geobserveerd op algehele conditie en gedrag, temperatuur, de inname van water en voedsel, gewichtsverlies, zichtbare infecties, gastro-intestinale afwijkingen (zoals diarree), oogproblemen, tremors en mogelijke circulatie-, ademhalings-, gedrag- en voortbewegingsproblemen. Geconstateerde afwijkingen worden genoteerd in het welzijnsdagboek en bij pijn of anderszins afwijkingen in bovengenoemde parameters (gewichtsverlies van max. 15% in 1-2 dagen en t.o.v. start behandeling, geen inname water/voedsel, zichtbare infecties, diarree, plasproblemen, tremors, afwijkingen in ogen, gedrag, temperatuur (te meten aan lichaamsuiteinden), circulatie, ademhaling, voortbeweging wordt het dier onder anesthesie getermineerd. Mochten zich onverwachte, onverklaarbare verschijnselen voordoen, zal een patholoog worden ingeschakeld om de weefsels van het dier nader te onderzoeken om de oorzaak proberen te achterhalen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

de verwachting is dat er alleen licht ongerief zal optreden en dat de kans op matig of ernstig ongerief vrijwel nihil is.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

de verwachting is dat er alleen licht ongerief zal optreden en dat de kans op matig of ernstig ongerief nihil is (zie ook het Addendum "Ongerietafel").

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Ja, indien de normale weefsels en tumoren *ex vivo* nader zullen worden onderzocht

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

1. Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
2. Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
3. Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
4. Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- | 1.1 | Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. | 11400 | | | | |
|------------|--|--|------------|----------------|---|------------------------|
| 1.2 | Vul de naam van de instelling of organisatie in. | VU medisch centrum, Amsterdam | | | | |
| 1.3 | Vul het volgnummer en het type dierproef in. | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Volgnummer</th> <th style="text-align: left;">Type dierproef</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">3</td> <td style="padding: 2px;">Veiligheid/MTD studies</td> </tr> </tbody> </table> | Volgnummer | Type dierproef | 3 | Veiligheid/MTD studies |
| Volgnummer | Type dierproef | | | | | |
| 3 | Veiligheid/MTD studies | | | | | |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Alleen medicijnen die *in vitro* een ziekte-selectieve werking hebben getoond komen in aanmerking voor evaluatie in proefdieren. Als deze targetting eigenschappen niet goed zijn is het niet zinvol om de veiligheid en effectiviteit van het medicijn in proefdieren te gaan vaststellen. Als de targetting eigenschappen *in vivo* in proefdieren goed zijn, en het medicijn selectief in de ziekte op blijkt te hopen (bijlage **Volgnummer 2**), dan is dat veelbelovend voor eventuele toepassing bij patiënten. Echter voordat het medicijn in mensen kan worden bestudeerd, zijn studies naar veiligheid en effectiviteit in proefdieren noodzakelijk. De hier bedoelde veiligheidstudies zijn niet bedoeld ter vervanging van gedetailleerde toxicologische studies, maar als studies om onnodig lijden van dieren in effectiviteitsstudies te voorkomen. In een gedeelte van de studies (**A1**) wordt gekeken hoeveel het dier van een medicijn kan verdragen na een eenmalige toediening. Dit zijn studies waarbij de maximaal tolereerbare dosis (MTD) wordt vastgesteld. In een ander gedeelte van de studies (**A2**) wordt de veiligheid van een medicijn vastgesteld, zonder dat daarbij de MTD opgezocht wordt. Dit laatste kan het geval zijn voorafgaande aan studies waarbij de effectiviteit van het nieuwe medicijn vergeleken wordt met die van een bestaand soortgelijk medicijn (benchmark effectiviteitsstudies), of als bekend is dat het medicijn een optimale werking heeft bij een dosis lager dan de MTD.

In MTD studies wordt de maximaal tolereerbare dosis bepaald die veilig kan worden gegeven zonder dat er onacceptabele toxiciteit plaats vindt, waarna middels extrapolatie de start dosis voor de mens kan worden bepaald. In deze studie wordt veiligheid (en hieraan gerelateerd, onacceptabele toxiciteit) in eerste instantie bepaald door te kijken naar globale kenmerken van het dier, zoals lichaamsgewicht, uiterlijke kenmerken zoals afwijkend gedrag (lethargie, huidafwijkingen, loopproblemen, ademhalingsproblemen) en conform de algemene richtlijnen

voor ongerief (referentie Lasa, NC3Rs, Guidance on dose level selection, www.lasa.co.uk). Pas als hier door het medicijn veranderingen ontstaan, zal op orgaanniveau gekeken gaan worden naar afwijkingen/weefsel toxiciteit. Als het medicijn niet veilig blijkt, dan zullen geen verdere effectiviteitstudies plaatsvinden (bijlage **volgnummer 4**).

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Een veiligheids/MTD studie houdt in dat groepen van 5 gezonde dieren worden behandeld met 1 dosis (**A2**) of een een oplopende dosis van het te onderzoeken medicijn (**A1**). De dosis medicijn (uitgedrukt als aantal mg per kg lichaamsgewicht) en de toedieningsroute (intraveneus, intraperitoneaal, oraal, subcutaan) varieert per medicijn.

Net zoals MTD studies in mensen worden uitgevoerd, wordt per groep dieren 1 dosis getest (eenmalige toediening). Indien met de aanvangsdosis bij geen enkel dier van die groep toxiciteit gevonden wordt (zie ook het "OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 19; Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation, pg 1-19"), zal de volgende groep dieren worden behandeld met een eenmalige injectie van een hogere dosis, enzovoort. Zodra in 1 of meerdere dieren in een groep toxische effecten, gepaard gaande met ongerief voor de dieren, wordt gevonden zal deze groep met die dosis moeten worden herhaald om uit te sluiten dat dit een toevallige bevinding is; een extra groep dieren wordt eenmalig behandeld met die zelfde dosis en indien de eerdere bevindingen worden bevestigd, betekent dit dat de MTD is bereikt en de maximale dosis bekend is: het dosis niveau onder de dosis waarbij toxische effecten waargenomen werden. Deze opzet is conform de literatuur en conform de opzet die wordt toegepast in mensen

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Voor elk experiment zal in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) een Power analyse worden uitgevoerd om het aantal dieren tot een minimum te beperken. Doordat de tumormodellen al jaren gebruikt worden, en er grote ervaring is met MTD studies, is ook een nauwkeurige inschatting voor het aantal benodigde dieren per experiment mogelijk.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Er wordt gebruik gemaakt van jong volwassen, gezonde muizen of ratten (wildtype, immuundeficiënte, GGO) allen afkomstig van een geregistreerd fokbedrijf. Tot nu toe werden vrijwel alleen vrouwelijke dieren gebruikt, maar er is nooit vastgesteld of het geslacht van de dieren invloed heeft op de uitkomst van experimenten. Vandaar dat in het vervolg zowel vrouwelijke als mannelijke dieren gebruikt zullen gaan worden, behalve als er aanwijzingen zijn dat het geslacht wel uit maakt.

Het aantal dieren per kandidaat-medicijn is 5 in geval van **A2**. Voor **A1** zal dit afhangen van het moment van het bereiken van de MTD. Ook bij **A1** zullen per dosagroep 5 dieren worden gebruikt. MTD studies worden uitgevoerd in normale muizen (of in tumordragende muizen indien dit medicijn later in dit type muis zal worden toegepast om de effectiviteit te testen) en ratten (of in tumordragende ratten indien dit medicijn later in dit type rat zal worden toegepast om de effectiviteit te testen). De aanvangsdosis wordt vastgesteld aan de hand van de eigenschappen van het medicijn en de daarvoor relevante literatuur of op basis van informatie uit [REDACTED]

Per geneesmiddel worden in **A2** experimenten 5 dieren gebruikt (= 5), in **A1** experimenten gemiddeld 5 doses; per dosis 5 dieren (= 25). Het aantal studies is gebaseerd op het aantal studies in het verleden en de trend van toename gedurende de afgelopen jaren.

Aantal dieren:	aantal medicijnen	per jaar	per 5 jaar
Normale muizen	A1 n=2	50	250
	A2 n=2	10	50

Naakte muizen	A1 n=3	75	375
	A2 n=4	20	100
SCID muizen	A1 n=2	50	250
	A2 n=2	10	50
Normale ratten	A1 n=3	75	375
	A2 n=3	15	75

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging:

Voor ieder medicijn afzonderlijk zal in de betreffende protocollen steeds opnieuw de afweging gemaakt worden. Er bestaan geen *in vitro* modellen waarin de interactie tussen het medicijn en de normale weefsels en de effecten van de te bestuderen stoffen kan worden bestudeerd. Kennis over de veiligheid cq maximaal toe te dienen dosis (om hiermee effectiviteitsstudies te kunnen uitvoeren; **zie bijlage volgnummer 4, Effectiviteitsstudies**), eventuele onverwachte weefselophoping, en de kinetiek in proefdieren die het dichtst bij de mens staan (met vergelijkbare bloedsomloop en uitscheidingsroutes), is noodzakelijk voor de toepassing van het medicijn bij de mens.

Vermindering

De voorselectie van mogelijke medicijnen (zodat alleen medicijnen met een ziekte-selectieve werking in veiligheid/MTD studies zullen worden bestudeerd doordat (1) vooraf, uitgebreide *in vitro* analyses van de te onderzoeken medicijnen en 2) m.b.v. van ██████████ imaging longitudinale studies met dezelfde dieren gedaan zijn) bespaart ook dieren. Er zal zoveel mogelijk worden geprobeerd om met zo weinig mogelijk groepen de veiligheid/MTD te bepalen. Dit vermindert het totaal aantal dieren. Voor elk experiment zal in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) een Power analyse worden uitgevoerd om het aantal dieren tot een minimum te beperken.

Verfijning

De dieren zullen dagelijks goed geobserveerd worden (gedrag, beweging, eten en drinken, zichtbare afwijkingen aan huid, ogen, oren, ontlasting) en humane eindpunten worden gehanteerd om onnodig lijden te voorkomen.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Acclimatisatie na binnenkomst dieren met dagelijkse observatie op mogelijke afwijkingen en regelmatig hanteren door ervaren diervverzorgers. Lawaai-gerelateerd stress zal tot een minimum beperkt worden door de speciale, rustige, gecontroleerde (temperatuur en vochtigheid) huisvesting. De dieren zullen gezamenlijk worden gehuisvest. Om de leefomstandigheden te optimaliseren wordt, afgezien van muziek in de ruimte, de gebruikelijke bedding en houtkrullen ook rode kunststof- en kartonnen huisjes, houten blokjes en papieren handdoekjes toegevoegd. Pijnbestrijding zal waar nodig worden toegepast. Het gebruik van inhalatie-anesthesie leidt tot

een snelle narcose en gaat gepaard met een beperkte vorm van analgesie, waardoor er sprake is van weinig ongerief. De dieren ontwaken snel, en lopen binnen 10 minuten weer in hun kooi rond. De neveneffecten van isofluraan op het fysiologisch systeem zijn in vergelijking met andere anesthetica beperkt. Bovendien is er veel ervaring opgebouwd met isofluraan en is alle apparatuur voorhanden. Risico op complicaties zijn minimaal door de deskundigheid en uitgebreide ervaring bij de betrokken medewerkers.

Bij tekenen van lijden door ziekte of ander ernstig ongerief wordt het dier geëuthanaseerd (onder anesthesie). De kans op pijn, lijden of angst wordt door deze maatregelen tot een minimum beperkt.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Voor alle beschreven modellen wordt allereerst in de literatuur nagegaan of identieke proeven zijn uitgevoerd. Door onze specifieke expertise wordt onze afdeling vaak om advies gevraagd en/of samenwerkingsprojecten opgezet zowel met andere researchinstellingen met academia en farma. [REDACTED]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

Pijn is niet te verwachten maar mocht dit optreden zal in overleg met de IvD worden bepaald of het nodig is om pijnstilling te geven en welk type pijnstilling het beste kan worden toegepast of dat het dier wordt geëuthanaseerd..

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Achtergrond: Theoretisch is het mogelijk dat er acuut ongerief optreedt bij de start van de studie met de aanvangsdosis of als interindividuele variatie optreedt waardoor de bijwerkingen niet direct gecorreleerd zijn met de dosis van het medicijn. Bij **A2** wordt een te gebruiken dosis gekozen waarvan de veiligheid op basis van literatuurgegevens vrijwel zeker is. Doordat bij **A1** verschillende dosisgroepen achtereenvolgens behandeld worden is ongerief, indien dit zou optreden, snel te zien en bij tekenen van lijden wordt het dier geëuthanaseerd (onder anesthesie). Dieren zullen in het begin van de dag behandeld worden zodat eventueel acuut ongerief op tijd gedurende de rest van de dag gesignaleerd wordt. Vervolgens worden alle dieren dagelijks gecontroleerd door personeel dat grote ervaring heeft met de betreffende proefdiermodellen zodat ongerief op tijd gesignaleerd wordt. Daarnaast kan er risico van ongerief zijn bij het naderen van de MTD maar doordat dieren dagelijks gecontroleerd worden kan snel worden ingegrepen. De mate van ongerief zal door deze aanpak vrijwel altijd gering zijn en de kans op matig tot ernstig ongerief zal < 1% zijn. Ten alle tijden moet men voorbereid zijn op algemene malaise, lethargie, minder eten en drinken, gewichtsverlies, gastro-intestinale afwijkingen (zoals diarree), ademhalingsproblemen en voortbewegingsproblemen en hypo-/hyperthermie en alle ander mogelijk afwijkend gedrag.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Dit kan veroorzaakt worden door de therapeutische stof zelf en/of door de dosis van de therapeutische stof

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Allereerst zal in de literatuur en bij collega's worden nagegaan of schadelijke effecten zijn te verwachten en welke die zijn zodat daarop kan worden geanticipeerd. Voor nieuwe middelen is dit niet mogelijk maar er zal ook in de literatuur en bij collega's worden nagegaan of er informatie beschikbaar is over middelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme, wat daarvan te verwachten is, en welke maatregelen er zijn beschreven om eventuele schadelijke effecten te voorkomen.

Daarnaast worden de dieren in optimale omstandigheden gehuisvest en na start van de studie dagelijks en individueel geobserveerd op mogelijke afwijkingen en regelmatig gehanteerd door ervaren diervverzorgers.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

De humane eindpunten beschreven in het "OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 19; Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation, pg 1-19" worden te allen tijde gehanteerd. Dit houdt in dat het eindpunt nooit spontane sterfte van het dier mag zijn en nooit gewacht mag worden met euthanaseren tot het dier in stervende toestand verkeert. Vanaf aankomst en start behandeling wordt elk dier dagelijks geobserveerd op algehele conditie en gedrag, temperatuur, de inname van water en voedsel, gewichtsverlies, zichtbare infecties, gastro-intestinale afwijkingen (zoals diarree), oogproblemen, tremors en mogelijke circulatie-, ademhalings-, gedrag- en voortbewegingsproblemen. Geconstateerde afwijkingen worden genoteerd in het welzijnsdagboek

en bij pijn of anderszins afwijkingen in bovengenoemde parameters (gewichtsverlies van max. 15% in 1-2 dagen en t.o.v. start behandeling, geen inname water/voedsel, zichtbare infecties, diarree, plasproblemen, tremors, afwijkingen in ogen, gedrag, temperatuur (te meten aan lichaamsuiteinden), circulatie, ademhaling, voortbeweging wordt het dier onder anesthesie getermineerd. Mochten zich onverwachte, onverklaarbare verschijnselen voordoen, zal een patholoog worden ingeschakeld om de weefsels van het dier nader te onderzoeken om de oorzaak proberen te achterhalen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Het risico op matig of ernstig ongerief is bijzonder klein (geschat op 1%) door de maatregelen die getroffen zijn om ongerief vroegtijdig te constateren. **(zie ook het Addendum "Ongerieftabel" toegevoegd als bijlage 6).**

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

De verwachting is dat er vrijwel alleen licht ongerief zal optreden en dat de kans op matig of ernstig ongerief < 1% zal zijn.

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Indien de dieren meer dan het verwachte ongerief zouden kunnen ondervinden worden ze gedood en ook de weefsels moeten *ex vivo* nader worden onderzocht.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

1. Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
2. Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
3. Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
4. Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- | 1.1 | Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. | 11400 | | | | |
|------------|--|--|------------|----------------|---|----------------------|
| 1.2 | Vul de naam van de instelling of organisatie in. | VU medisch centrum , Amsterdam | | | | |
| 1.3 | Vul het volgnummer en het type dierproef in. | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Volgnummer</th> <th style="text-align: left;">Type dierproef</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">4</td> <td style="padding: 2px;">Effectiviteitstudies</td> </tr> </tbody> </table> | Volgnummer | Type dierproef | 4 | Effectiviteitstudies |
| Volgnummer | Type dierproef | | | | | |
| 4 | Effectiviteitstudies | | | | | |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Alleen medicijnen die *in vitro* een tumor-selectieve werking hebben getoond komen in aanmerking voor evaluatie in proefdieren. Het is onderzoek met snelle ontwikkelingen waarbij planning van proefdierstudies efficiënt moet gebeuren. De anti-kanker medicijnen kunnen zeer effectief en selectief bepaalde menselijke tumorcellijnen doden. We proberen dan dezelfde cellijnen ook te gebruiken om tumorgroei te induceren bij proefdieren. Daarbij kunnen menselijke tumorcellen of stukjes menselijke tumor subcutaan in de flank van het proefdier worden ingebracht, of in het orgaan waar de tumor normaal voorkomt. Omdat het inderdaad vaak menselijke tumorcellen zijn die i.h.a. moeilijk groeien in normale muizen, wordt veelal gebruik gemaakt van muizen met een beperkte afweer, zoals naakte-, SCID- of NSG muizen. Dit voorbeeld is relevant voor het testen van medicijnen, omdat het aangrijpingspunt/target van menselijke herkomst is, zoals bijv. een receptor die er voor zorgt dat de tumor blijft groeien, en pas als het medicijn de receptor blokkeert zal de tumorgroei stoppen. Het proefdier zelf heeft vaak een soortgelijke receptor, ook in normale organen, maar net iets anders waardoor het medicijn daar geen invloed op heeft. Daardoor kan een dergelijk studie in dit type muis een te rooskleurig beeld geven van de klinische potentie van het medicijn: het geeft wel een goed beeld van het effect van het medicijn op de tumor, maar de bijwerkingen worden onderschat. Een andere aanpak is dat proefdieren worden gebruikt waarbij het menselijke aangrijpingspunt/target ook in normale organen van het dier tot expressie gebracht wordt, zgn. genetisch gemodificeerde muizen zoals "knock-out" en "transgene" muizen of syngeneic tumormodellen zoals in het geval van blaaskankermodel waar zowel tumor als normale weefsels van muizen oorsprong zijn. Na het doorlopen van de uitgebreide *in vitro* en *in vivo* vooronderzoeken zal het uiteindelijk geselecteerde kandidaat-medicijn op tumor-effectiviteit, inclusief veiligheid, als laatste stap voor

de eerste humane studie, worden onderzocht in een voor de mens relevant proefdier tumormodel in rat of muis. Als de targeting eigenschappen *in vivo* in proefdieren goed zijn, en het medicijn selectief in de ziekte op blijkt te hopen (bijlage **Volnummer 2**), dan is dat veelbelovend voor eventuele toepassing bij patiënten. Echter voordat het medicijn in mensen kan worden bestudeerd, zijn studies naar veiligheid (**Volnummer 3**) en effectiviteit (hierin: **volnummer 4**) in proefdieren noodzakelijk.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

De *in vivo* modellen bieden zeer belangrijke voordelen boven *in vitro*-systemen: weefselarchitectuur, doorbloeding, realistische farmacokinetiek, de gradiënt van voedings- en afvalstoffen. Er is beschreven dat er een goede correlatie bestaat tussen de resultaten in de tumormodellen en in patiënten. Bovendien is bekend dat *in vitro* resultaten beperkte voorspellende waarden hebben voor de situatie bij de patiënt. De meeste nieuwe anti-kankermedicijnen die tegenwoordig ontwikkeld worden zijn bedoeld om de tumor selectief te targeten om de tumor bij de wortels aan te pakken. Vandaar dat een realistische farmacokinetiek, doorbloeding en weefsel-architectuur onontbeerlijk zijn.

Tumordragende proefdieren die gebruikt worden in effectiviteitsstudies zijn beschreven in de bijlage Type dierproef volgnummer 1 "**tumormodellen**".

Algemeen: na binnenkomst worden dieren groepsgewijs gehuisvest en gedurende een periode van tenminste 1 week gehanteerd voor acclimatisatie. Dieren worden dagelijks geobserveerd en na inzet experiment 2x per week gewogen. Indien nodig worden individuele dieren geïdentificeerd m.b.v. oorknipjes of markering op de staart. S.c. tumorgroei wordt 2x per week gemeten met behulp van een schuifmaat. Orthotopische tumorgroei wordt 2x per week onder verdoving bepaald m.b.v. ██████████ ██████████

Behandeling: De toediening zal intraveneus, oraal of intraperitoneaal zijn en dit is afhankelijk van het type medicijn en zal in de werkprotocollen uitgebreid worden behandeld.

De frequentie van toediening kan variëren tussen een eenmalige toediening tot herhaalde toediening 1x per week of dagelijks. Toedieningen gebeuren onder anesthesie.

De duur van de behandeling is niet te voorspellen: dit hangt af van het mogelijk optreden van ongerief voor het dier en de effectiviteit van het medicijn (effect op tumorgroei).

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Voor elk experiment zal in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) een Power analyse worden uitgevoerd om het aantal dieren tot een minimum te beperken. Doordat de tumormodellen al jaren gebruikt worden, en er grote ervaring is met effectiviteitsstudies, is ook een nauwkeurige inschatting voor het aantal benodigde dieren per experiment mogelijk. Voor het vaststellen van verschillen in ziekte omvang/ernst wordt de Student's t-test voor ongepaarde data gebruikt zoals in eerdere onderzoeken met vergelijkbare experimenten is gebruikt en gepubliceerd.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Voor de experimenten worden jong volwassen muizen en ratten gebruikt (wildtype, immuundeficiënte, GGO) afkomstig van geregistreerde fokbedrijven.

De geschatte aantallen zijn gebaseerd op het aantal medicijnen dat afgelopen 10 jaar op deze manier getest werd, benodigde controle groepen, de groepsgrootte, en de verwachte toename van partners die medicijnen op deze nieuwe manier wil laten onderzoeken. Tot nu toe werden vrijwel alleen vrouwelijke dieren gebruikt, maar er is nooit vastgesteld of het geslacht van de dieren invloed heeft op de uitkomst van experimenten. Vandaar dat in het vervolg zowel vrouwelijke als mannelijke dieren gebruikt zullen gaan worden, behalve als er aanwijzingen zijn dat het geslacht wel uit maakt.

Per kandidaat-medicijn zijn gemiddeld 100 dieren in vergelijkende effectiviteitstudies, bij verschillende doseringsschema's en of combinaties (=100). Voor studies met ratten, normale muizen is dat 40% (= 40). Het aantal studies is gebaseerd op het aantal studies in het verleden en de trend van toename gedurende de afgelopen jaren.

Aantal dieren:	aantal medicijnen	per jaar	per 5 jaar
Naakte muizen (s.c. + orthotopisch)	n = 3	300	1500
SCID/NSG muizen	n = 1	100	500
GGO muizen	n = 1	100	500
Normale muizen	n = 1	40	200
Naakte ratten	n = 1	40	200

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging:

De *in vivo* modellen bieden zeer belangrijke voordelen boven *in vitro*-systemen: weefselarchitectuur, doorbloeding, realistische farmacokinetiek, de gradiënt van voeding- en afvalstoffen. Er is beschreven dat er een goede correlatie bestaat tussen de resultaten in de tumormodellen en in patiënten. Bovendien is bekend dat *in vitro* resultaten beperkte voorspellende waarden hebben voor de situatie bij de patiënt. De meeste nieuwe anti-kankermedicijnen die tegenwoordig ontwikkeld worden zijn bedoeld om de tumor selectief te targeten, om de tumor bij de wortels aan te pakken. Vandaar dat een realistische farmacokinetiek, doorbloeding en weefselarchitectuur onontbeerlijk zijn. Medicijnen die in proefdieren getest worden, hebben al een uitgebreide *in vitro* selectie achter de rug, en zijn daarom zeer reële kandidaten voor evaluatie in patiënten. Voor ieder medicijn afzonderlijk zal in de betreffende protocollen deze afweging opnieuw gemaakt worden. Daarnaast bestaan er geen *in vitro* modellen waarin de interactie tussen tumorcellen en de omgeving van de ontstane tumor *in vivo* en de effecten van de te bestuderen stoffen, inclusief de farmacokinetiek / farmacodynamiek kan worden bestudeerd. Kennis over deze kinetiek is noodzakelijk voor de toepassing van tracers in andere experimentele onderzoeken (als voorbeeld, de folaatreceptor komt verhoogd tot expressie in bepaalde vormen van kanker maar ook in andere ziekten, zodat die ontwikkelde tracer ook in die ziekten kan worden gebruikt).

Vermindering

Voor ieder medicijn afzonderlijk zal in de betreffende protocollen steeds opnieuw de afweging gemaakt worden. Er bestaan geen *in vitro* modellen waarin de interactie tussen het medicijn en de normale weefsels en de effecten van de te bestuderen stof kan worden bestudeerd. De effectiviteit van het gekozen medicijn kan alleen worden nagegaan in een muis of rat met de betreffende ziekte. Proefdieren die het dichtst bij de mens staan (met vergelijkbare bloedsomloop en uitscheidingsroutes) zijn noodzakelijk voor de toepassing van het medicijn bij de mens.

De opzet van de voorgestelde studies bespaart ook proefdieren, daar vooraf, uitgebreide *in vitro* analyses van de te onderzoeken medicijnen zijn uitgevoerd; de combinatie van imaging data worden aangevuld met *ex vivo* data (zelfde dieren, (immuno)histologie) zodat een veel betere voorselectie van mogelijke medicijnen kan worden gemaakt om effectiviteit te testen in dieren. Alleen ziekte-selectieve medicijnen die in de voorgaande studies zijn geselecteerd zullen worden getest. Er zal zoveel mogelijk worden geprobeerd om met zo weinig mogelijk groepen dieren de effectiviteit te bepalen. Dit vermindert het totaal aantal dieren. Voor elk experiment zal in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) een Power analyse worden uitgevoerd om het aantal dieren tot een minimum te beperken.

Er zal zoveel mogelijk worden geprobeerd om het tumormodel vanuit gekweekte tumorcellen te starten waarvan de take rate en groeisnelheid bekend is. Dit scheelt dieren.

Verfijning

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Acclimatisatie na binnenkomst dieren met dagelijkse observatie op mogelijke afwijkingen en regelmatig hanteren door ervaren dierverzorgers. Lawaai-gerelateerd stress zal tot een minimum zijn beperkt door de speciale, rustige, gecontroleerde (temperatuur en vochtigheid) huisvesting. De dieren zullen gezamenlijk worden gehuisvest. Om de leefomstandigheden te optimaliseren wordt, afgezien van muziek in de ruimte, de gebruikelijke bedding en houtkrullen ook rode kunststof- en kartonnen huisjes, houten blokjes en papieren handdoekjes toegevoegd. Pijnbestrijding zal waar nodig worden toegepast. Het gebruik van inhalatie-anesthesie leidt tot een snelle narcose en gaat gepaard met een beperkte vorm van analgesie, waardoor er sprake is van weinig ongerief. De dieren ontwaken snel, en lopen binnen 10 minuten weer in hun kooi rond. De neveneffecten van isofluraan op het fysiologisch systeem zijn in vergelijking met andere anesthetica beperkt. Bovendien is er veel ervaring opgebouwd met isofluraan en is alle apparatuur voorhanden. Risico op complicaties zijn minimaal door de deskundigheid en uitgebreide ervaring bij de betrokken medewerkers. Het risico op bacteriële contaminatie of andere complicaties is zeer gering omdat in geval van immuun-gecompromitteerde dieren deze worden gehuisvest in filtertop bakken. de ruimte is via een sluis bereikbaar. Hier worden de dieren bij een juiste temperatuur en vochtigheid gehuisvest. Het hanteren van de dieren in filtertopkooien zal in een steriele omgeving plaatsvinden. Bij tekenen van lijden door ziekte of ander ongerief wordt het dier geëuthanaseerd (onder anesthesie). De kans op pijn, lijden of angst wordt door deze maatregelen tot een minimum beperkt. Doordat de tumormodellen al jarenlang gebruikt worden, en door de grote ervaring van personeel dat de dieren dagelijks controleert, is de kans op matig tot ernstig ongerief vrijwel nihil. Indien pijnbestrijding nodig is zal dit worden toegepast in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Voor alle beschreven modellen wordt allereerst in de literatuur nagegaan of identieke proeven zijn uitgevoerd. Door onze specifieke expertise wordt onze afdeling vaak om advies gevraagd en/of samenwerkingsprojecten opgezet zowel met andere researchinstellingen met academia en farma.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

Er zal in lichte mate ongerief optreden is de ervaring van de laatste jaren met deze modellen en de kans op matig of ernstig ongerief is vrijwel nihil. Mocht de tumorgroei op een bepaalde locatie onverwacht wel pijn veroorzaken, dan wordt het dier of direct geëuthanaseerd of er wordt in overleg met de IvD pijnstilling bepaald en toegepast.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Geen tot licht (zie ook onder punt H.).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ziektemodel zelf kan de oorzaak zijn of veroorzaakt door de therapeutische stof zelf en/of door de dosis van de therapeutische stof.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Allereerst zal in de literatuur en bij collega's worden nagegaan of schadelijke effecten zijn te verwachten en welke die zijn zodat daarop kan worden geanticipeerd. Daarnaast worden de dieren in optimale omstandigheden gehuisvest en na start van de studie dagelijks en individueel geobserveerd op mogelijke afwijkingen en regelmatig gehanteerd door ervaren diervverzorgers. Bij tekenen van lijden of ander mogelijk ongerief, wordt adequate pijnbestrijding toegepast in overleg met de IvD (zie ook onder H) of het dier direct geëuthanaseerd (onder anesthesie).

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

De humane eindpunten beschreven in de "Code of Practice Dierproeven in Kankeronderzoek" (P. de Greeve, Inspectie W&V en <http://www.ivd-utrecht.nl/nl/wet-regels-en-richtlijnen/codes-of-practice/>) en in het "OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 19; Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation, pg 1-19" zullen te allen tijde worden gehanteerd. Dit houdt in dat het eindpunt nooit spontane sterfte van het dier mag zijn en nooit gewacht mag worden met euthanaseren tot het dier in stervende toestand verkeert. Vanaf aankomst en start behandeling wordt elk dier dagelijks geobserveerd op algehele conditie en gedrag, temperatuur, de inname van water en voedsel, gewichtsverlies, zichtbare infecties, gastro-intestinale afwijkingen (zoals diarree), oogproblemen, tremors en mogelijke circulatie-, ademhalings-, gedrag- en voortbewegingsproblemen. Geconstateerde afwijkingen worden genoteerd in het welzijnsdagboek en bij pijn of anderszins afwijkingen in bovengenoemde parameters (gewichtsverlies van max. 15% in 1-2 dagen en t.o.v. start behandeling, geen inname water/voedsel, zichtbare infecties, diarree, plasproblemen, tremors, afwijkingen in ogen, gedrag, temperatuur (te meten aan lichaamsuiteinden), circulatie, ademhaling, voortbeweging wordt het dier onder anesthesie getermineerd. Mochten zich onverwachte, onverklaarbare verschijnselen voordoen, zal een patholoog worden ingeschakeld om de weefsels van het dier nader te onderzoeken om de oorzaak proberen te achterhalen.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

De verwachting is dat er alleen licht ongerief zal optreden. Het risico op matig of ernstig ongerief is vrijwel nihil (de behandeling met bijv. antilichamen en antilichaamconstructen geeft, ook in patiënten, erg weinig toxiciteit). Daarnaast worden voorafgaande aan effectiviteitsstudies veiligheid/MTD studies uitgevoerd (**Volgnummer 3**). Bovendien wordt de mate van mogelijke toxiciteit nauwkeurig gedocumenteerd en indien deze schatting te hoog of te laag blijkt, kan dit in toekomstige aanvragen worden bijgesteld.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

A1, A2: de verwachting is dat er alleen licht ongerief zal optreden, en dat de kans op matig of ernstig ongerief nihil is (zie ook hierboven onder punt J) (**zie ook het Addendum "Ongerieftabel"**).

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

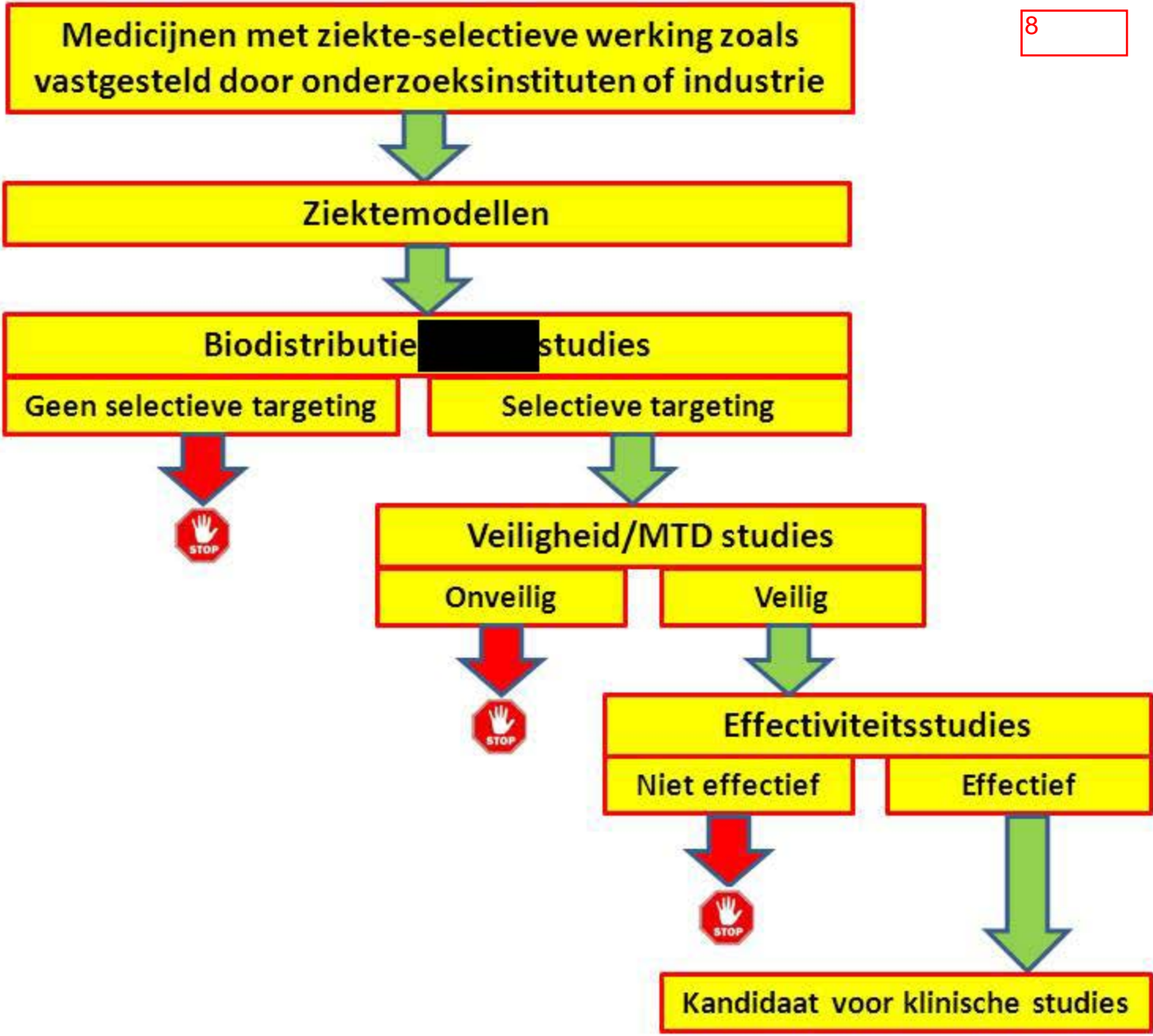
Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Ja, omdat de tumoren te groot zouden kunnen worden en ook de weefsels en tumoren *ex vivo* nader zullen worden onderzocht.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Addendum Ongerieftabel

Overzicht aantal dieren per dierproef met bijbehorend ongerief.

Onderdeel / dierproef	Diersoort	Aantal dieren*	Mate van ongerief
Volgnummer 1 (Tumormodellen)	muis	1110	licht (100%)
	rat	180	licht (100%)
Volgnummer 2 (Imaging en ex vivo weefseldistributiestudies)	muis	3125	licht (100%)
	rat	520	licht (100%)
Volgnummer 3 (Veiligheid/MTD studies)	muis	1064 11	licht (99%) matig of ernstig (1%)
	rat	446 4	licht (99%) matig of ernstig (1%)
Volgnummer 4 (Effectiviteitstudies)	muis	2700	licht (100%)
	rat	200	licht (100%)
Totaal aantal dieren gehele project in 5 jaar	muis	7999	licht
	muis	11	matig of ernstig
	rat	1346	licht
	rat	4	matig of ernstig

*Totaal aantal dieren voor de looptijd van het project van 5 jaar

DEC-advies

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer:

2. Titel van het project: *Evaluatie van de biodistributie, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drugs") tegen kanker in muizen of ratten met tumoren,*

3. Titel van de NTS: *Evaluatie van de verdeling, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drugs" genoemd)*

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning*
- wijziging van vergunning met nummer

5. Contactgegevens DEC:

- naam DEC: *Vrije Universiteit / VU medisch centrum*
- telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
- mailadres contactpersoon: [REDACTED]

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

- ontvangen door DEC: *22-02-2016*
- aanvraag compleet: *22-02-2016*
- in vergadering besproken: *08-03-2016*
- anderszins behandeld: *n.v.t.*
- termijnonderbreking(en) van / tot: *n.v.t.*
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen: *n.v.t.*
- aanpassing aanvraag: *n.v.t.*
- advies aan CCD: *07-04-2016*

7. Eventueel horen van aanvrager: *n.v.t.*

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: *15-03-2016*
- Strekking: *enkele tekstuele fouten, de tekst onder verfijning klopt bij bijlage 1 niet.*
- Datum antwoord: *01-04-2016*
- Strekking van de antwoorden: *De gevraagde aanpassingen zijn doorgevoerd.*

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): *n.v.t.*

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. *Het project is vergunning plichtig, het omvat dierproeven in de zin der wet.*
2. *De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.*
3. *De DEC is competent om over deze projectvergunningaanvraag te adviseren. De benodigde expertise op dit wetenschappelijk terrein is aanwezig binnen de DEC.*
4. *Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering: n.v.t. (geen van de DEC-leden is betrokken bij het betreffende project)*

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord*
 - uit onderwijskundig oogpunt verantwoord*
 - uit het oogpunt van productiedoelinden verantwoord*
 - wettelijk vereist*
2. *De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie - translationeel onderzoek - is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.*

Het doel van het onderzoek is om het gedrag van medicijnen tegen kanker in het lichaam nauwkeurig te volgen, [REDACTED], om zo in een vroeg stadium kansrijke van kansarme medicijnen te onderscheiden.

Het uiteindelijke doel van het onderzoek is om op een efficiënte manier nieuwe medicijnen te selecteren voor de behandeling van kanker.

3. *De doelstelling van het project is begrijpelijk omschreven. De DEC onderschrijft de belangen van de doelstelling van het project, te weten:*

Het wetenschappelijke belang: het verkrijgen van inzicht in de kenmerken, de verspreiding en de effectiviteit van kandidaat-medicijnen tegen kanker die worden ontwikkeld met het oog op latere toepassing bij mensen. [REDACTED]

Het maatschappelijke belang: het testen van de bruikbaarheid, de veiligheid en de werkzaamheid van nieuwe kandidaatmedicijnen. Het gaat hierbij om middelen die gebruikt kunnen worden voor diagnostiek en behandeling van kanker. Het uiteindelijke belang is het op een efficiënte manier selecteren en testen van nieuwe effectieve en betaalbare

medicijnen ter behandeling van kanker.

De effectiviteit van bestaande medicijnen voor diagnostiek en behandeling van kanker is ontoereikend. Er is dringend behoefte aan effectievere (qua werking meer selectieve en goedkopere) middelen. Het onderzoek in dit project richt zich op het onderscheiden van kansrijke en kansarme medicijnen [REDACTED]

[REDACTED] Het proefdieronderzoek vormt de opmaat tot klinische toepassingen, waarbij behandelingen op maat kunnen worden toegepast door de middelen te selecteren die bij patiënten de grootste kans op effectiviteit bieden.

- 4. Naar de overtuiging van de DEC beschikt de aanvrager over voldoende expertise, middelen en voorzieningen om de projectdoelstelling met de beschreven experimentele strategie en aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren.*

De onderzoeksgroep heeft aantoonbaar veel ervaring met de in dit project te gebruiken methoden en technieken, en beschikt over de benodigde infrastructuur en voorzieningen.

[REDACTED] Binnen de instelling is veel deskundigheid aanwezig op het gebied van medicijnontwikkeling. De onderzoeksgroep werkt samen met deskundigen op het gebied van andere voor het project relevante disciplines [REDACTED] en heeft veel contacten met (inter)nationale bedrijven en instellingen op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling. De DEC acht de aangevraagde vergunningstermijn van 5 jaar reëel, omdat niet te verwachten valt dat reeds binnen die termijn definitief voorzien zal zijn in optimale behandelingen voor alle kanker aandoeningen en patiëntenpopulaties.

- 5. Alle dieren worden gefokt voor het gebruik in dierproeven, er is geen sprake van afwijkende huisvesting en/of hergebruik. Er is geen sprake van bedreigde diersoorten, niet-menselijke primaten, zwerfdieren en/of dieren in/uit het wild. De toegepaste methoden voor anesthesie/euthanasie zijn conform de Richtlijn.*
- 6. Naar de mening van de DEC hebben de indieners het ongerief als gevolg van de dierproeven realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het verwachte ongerief is voor een groot deel van de dieren licht, tijdens de onderdelen tumormodellen (TD 1), imaging en weefseldistributie (TD 2) en de effectiviteitsstudies (TD 4). Het kan echter niet worden uitgesloten dat bij het onderdeel veiligheid en MTD studies (TD 3), waarbij licht ongerief wordt verwacht, door onvoorziene omstandigheden in enkele gevallen een hogere mate van ongerief (matig of ernstig) zal optreden. De aanvrager heeft op basis van eerdere ervaringen met dit type dierproeven een schatting gepresenteerd in welk deel van de proeven dit zou kunnen gebeuren, en raamt deze kans op nihil (<1%).*

7. *Het project is in overeenstemming met de vereisten ten aanzien van de **vervanging** van dierproeven. Het gebruik van proefdiervrije methoden of minder complexe diersoorten in het kader van de doelstelling van het project is volgens de DEC niet mogelijk.*

Bij de selectie van te testen middelen wordt gebruikt gemaakt van een gefaseerde opzet. Voorafgaand aan de dierproeven vindt uitgebreid in vitro onderzoek plaats met eerder verzameld weefselmateriaal, patiëntmateriaal en gekweekte cellijnen. De uitkomsten worden geëvalueerd, zodat alleen voor de kansrijke middelen tot uitvoering van dierexperimenten wordt besloten. Ook tijdens de verdere evaluatie van de middelen in het kader van het project wordt steeds beoordeeld of een middel over de gewenste eigenschappen beschikt, voordat een volgende fase in het onderzoek wordt gestart.

Het gebruik van proefdieren is in dit stadium van medicijnontwikkeling noodzakelijk, omdat alleen op deze wijze de verdeling, dynamiek, veiligheid en werkzaamheid van middelen in een intact, levend lichaam kunnen worden onderzocht. De keuze voor het gebruik van muizen en ratten is naar het oordeel van de DEC gerechtvaardigd. Deze diersoorten zijn geschikt voor de kankermodellen die worden onderzocht en de onderzoeksgroep heeft ervaring en expertise met de te gebruiken soorten en modellen, hetgeen de kans op succes vergroot.

8. *In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven.*

Het maximale aantal dierproeven is proportioneel ten opzichte van de gekozen strategie en de looptijd. De DEC onderschrijft dat het project kan worden uitgevoerd met maximaal 8010 muizen en 1350 ratten, en acht dit aantal realistisch en voldoende onderbouwd. Het daadwerkelijk benodigde aantal dieren zal afhangen van de hoeveelheid kandidaat-medicijnen die voldoen aan de criteria om de diverse fasen van het proefdieronderzoek te doorlopen en kan dus eventueel lager uitvallen. Onnodige duplicatie van experimenten wordt voorkomen, doordat de onderzoekers goed bekend zijn met het onderzoeksveld en samenwerken met andere onderzoeksgroepen die vergelijkbaar onderzoek verrichten.

De opzet van de voorgestelde studies is zodanig gekozen dat relevante en betrouwbare gegevens worden verkregen met het minimaal benodigde aantal proefdieren: 1. Vooraf vindt een uitgebreide analyse van de te onderzoeken medicijnen plaats, zodat alleen de meest kansrijke medicijnen verder getest zullen worden. 2. Tussentijdse evaluaties en de gefaseerde opzet voorkomen dat verdere dierproeven worden gedaan met middelen die niet de gewenste kenmerken blijken te hebben. 3. Er kunnen longitudinale studies met dezelfde dieren worden uitgevoerd, omdat de gelabelde middelen met behulp van in vivo beeldvormingstechnieken worden bestudeerd en het niet nodig is om aparte groepen dieren te onderzoeken voor ieder te meten tijdstip.

9. *Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd.*

Doordat medicijnen met een ongunstige lichaamsverdeling en/of andere ongewenste eigenschappen niet verder worden onderzocht op veiligheid en effectiviteit, wordt het risico op ongerief beperkt. Studies naar de veiligheid van middelen worden stapsgewijs uitgevoerd met oplopende doses, zodat ze kunnen worden gestaakt voordat de dosis wordt bereikt waarbij schadelijke bijwerkingen optreden. Tijdens de dierproeven is er sprake van intensieve monitoring en zal waar nodig pijnstilling of verdoving worden toegepast. Indien er onverwachte complicaties/bijwerkingen optreden die meer ongerief veroorzaken dan vooraf vastgesteld dan zal het experiment onmiddellijk worden beëindigd, volgens de vooraf vastgestelde humane eindpunten. Alle dierproeven worden uitgevoerd door bevoegd en ervaren personeel.

Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.

10. *De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. De NTS voldoet daarmee aan de eisen zoals gesteld in artikel 10.a.1.7 van de Wod.*

D. Ethische afweging

Volgens de DEC rechtvaardigt het doel van het project, het selecteren en testen (en daardoor voor klinische beproeving beschikbaar komen) van medicijnen voor het diagnosticeren en behandelen van kanker, het voorgestelde gebruik en doden van dieren.

Het verwachte resultaat, in het kader van het selecteren en testen van betere medicijnen voor de behandeling van kanker, is afgewogen tegen het over het algemeen lichte en mogelijk voor enkele gevallen maximale matige tot ernstige ongerief bij de dieren, de aantasting van de integriteit en het doden van de dieren in de proef.

De DEC onderschrijft dat de doelstellingen niet zonder het gebruik van proefdieren kunnen worden behaald en acht het gebruik van maximaal 8010 muizen en 1305 ratten en het daarmee samenhangende overwegend lichte ongerief bij deze dieren gerechtvaardigd.

Bij het uitvoeren van de dierproeven wordt op een adequate manier invulling gegeven aan de vereisten op het gebied van de vervanging, vermindering en verfijning van de dierproeven. Het translationele onderzoek in dit project is van substantieel maatschappelijk belang (1) en van goede kwaliteit (2).

(1) De resultaten van het project zullen bijdragen aan het selecteren en testen van nieuwe medicijnen voor de diagnose en behandeling van kanker. Op termijn kunnen de uitkomsten van dit project aanleiding geven tot meer effectieve/betaalbare medicijnen en therapie op maat.

(2) De DEC is van mening dat dit project verantwoord is vanuit wetenschappelijk en maatschappelijk oogpunt en acht het aannemelijk dat de doelstellingen kunnen worden behaald. De onderzoeksgroep beschikt over ruime kennis en ervaring op het gebied van medicijnontwikkeling en met de beschreven technieken en typen dierproeven. In combinatie met de beschikbare faciliteiten en infrastructuur betekent dit dat de groep goed gekwalificeerd en geoutilleerd is voor het uitvoeren van het in dit project beschreven onderzoek.

Samenvattend kan worden gesteld dat het als substantieel te kwalificeren maatschappelijk belang en het aanwezig zijn van wetenschappelijk belang van het onderzoek naar het oordeel van de DEC opweegt tegen het gebruik van maximaal 8010 muizen en 1305 ratten en het daarbij verwachte overwegend lichte en in mogelijk enkele gevallen maximale matige tot ernstige ongerief.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
- ✓ *De DEC adviseert de vergunning te verlenen*

2. *Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.*



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Vrije Universiteit Medisch Centrum



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD114002016510

Bijlagen

2

Datum 7 april 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 7 april 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD114002016510. 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. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. 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 kan uw aanvraag buiten behandeling worden 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.centralecommissiedierproeven.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: 11400

Naam instelling of organisatie: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]

KvK-nummer: 53815211

Straat en huisnummer: De Boelelaan 117

Postcode en plaats: 1081 HV AMSTERDAM

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]

Functie: [REDACTED]

Afdeling: [REDACTED]

Telefoonnummer: [REDACTED]

E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens gemachtigde

BSN: [REDACTED]
Naam: [REDACTED]
Adres: [REDACTED]
Postcode en plaats: [REDACTED] AMSTERDAM

Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Nee

Wat mag de gemachtigde doen?

- Een projectvergunning aanvragen
- Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen
- Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning
- Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift
- Alle bovenstaande opties

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Vrije Universiteit Medisch Centrum



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD114002016510

Bijlagen

2

Datum 7 april 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 7 april 2016

Vervaldatum: 7 mei 2016

Factuurnummer: 16700510

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD114002016510	€ 1.584,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Vrije Universiteit Medisch Centrum

[REDACTED]
de Boelelaan 1117
1081 HV AMSTERDAM

**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
AVD114002016510

Uw referentie

Bijlagen

1

Datum 18 mei 2016

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 7 april 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Evaluatie van de biodistributie, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drug") tegen kanker" met aanvraagnummer AVD114002016510. 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). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De algemene voorwaarden betreffende artikel 10, lid 1 sub a. van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Evaluatie van de biodistributie, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drug") tegen kanker" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 juni 2016 tot 1 juni 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC VU-VUmc gevoegd. Dit advies is opgesteld op 7 april 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie, nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Aanvullend worden er twee algemene voorwaarden worden gesteld.

Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van 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 de rechter kantlijn in deze brief.

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).

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: Vrije Universiteit Medisch Centrum
Adres: De Boelelaan 117
Postcode en woonplaats: 1081 HV Amsterdam
Deelnemersnummer: 11400

deze projectvergunning voor het tijdvak 01 juni 2016 tot 1 juni 2021, voor het project "Evaluatie van de biodistributie, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drug") tegen kanker" met aanvraagnummer AVD114002016510, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC VU-VUmc.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 7 april 2016
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 7 april 2016;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 7 april 2016;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie dd 7 april 2016, ontvangen op 7 april 2016;

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Opmerking
Tumormodellen	Muizen (<i>Mus musculus</i>) / SCID, GGO, immuundeficient en WT muizen	1110	Licht	
Tumormodellen	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / naakte ratten	180	Licht	
Imaging en ex vivo Weefseldistributie studies	Muizen (<i>Mus musculus</i>) / SCID, GGO, immuundeficient en WT	3125	Licht	
Imaging en ex vivo Weefseldistributie studies	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / naakte ratten	520	Licht	
Veiligheid/MTD studies	Muizen (<i>Mus musculus</i>) / SCID, immuundeficiente muizen en WT	1075	Licht	11 Matig of Ernstig door bereiken HEP
Veiligheid/MTD studies	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / naakte ratten	450	Licht	4 Matig of Ernstig door bereiken HEP
Effectiviteitsstudies	Muizen (<i>Mus musculus</i>) / immuundeficient, GGO, SCID, WT	2700	Licht	

Datum
18 mei 2016

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD114002016510

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Opmerking
Effectiviteitstudies	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / naakte ratten	200	Licht	

Voorwaarden

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

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

In artikel 10, lid 1a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.

Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning.

Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

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 verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving 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 verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving 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 verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving 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 blijven schade

Datum

18 mei 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD114002016510

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: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: donderdag 26 mei 2016 13:09
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD114002016510

Geachte DEC VU-VUmc,

Op 07-04-2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Evaluatie van de biodistributie, veiligheid en effectiviteit van nieuwe medicijnen ("targeted drug") tegen kanker' met aanvraagnummer AVD114002016510.

De CCD heeft de aanvrager geen aanvullende vragen gesteld.

De CCD heeft besloten uw advies te volgen en de aanvraag te vergunnen. Hieraan zijn twee algemene voorwaarden verbonden die volgen uit artikel 10 van de wet. De aanvrager is van dit besluit op de hoogte gesteld.

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl