

**Achtergrondrapport bij Evaluatie Besluit
Biotechnologie bij Dieren**

**Monitoringsgegevens
Besluit Biotechnologie bij Dieren**

**Gegevens rond vergunningaanvragen in
periode van april 1997 tot oktober 1999**

**Jacob van Vliet
Frank Tillie**

Informatie- en KennisCentrum Landbouw/Ede

Achtergrondrapport

Inhoudsopgave achtergrondrapport BBD

Inhoudsopgave achtergrondrapport BBD	3
1 Inleiding	7
2 Verantwoording verzamelde gegevens	8
2.1 Biotechnologische handelingen	8
2.1.1 De beoordelingscriteria	8
2.1.2 Toetsbare eenheid	8
2.2 Meningen en houdingen in de maatschappij	9
3 Beginsituatie: TVR-aanvragen april tot juni 1997	10
3.1 Afhandeling TVR-aanvragen	10
3.1.1 Aantal TVR-aanvragen	10
3.1.2 Doorgenomen aanvragen voor inventarisatie gegevens	10
3.1.3 Afhandeling aanvragen	11
3.2 Inhoud en overwegingen in de toetsing van de TVR-aanvragen	12
3.2.1 Aard onderzoek en instelling van onderzoek	13
3.2.2 Kader/doel en alternatieven van biotechnologische handelingen	13
3.2.3 Biotechnologische handelingen	15
3.2.4 Genconstructen	16
3.2.5 Diersoort	17
3.2.6 Integriteit van het dier	17
3.2.7 Gezondheid en welzijn van de dieren	18
3.2.8 Aanvaardbaarheid en voorwaarden	18
3.3 Conclusies	19
3.3.1 Aantal TVR-aanvragen en afhandeling ervan	19
3.3.2 Technische gegevens rond het onderzoek in de TVR-aanvragen	20
3.3.3 Toetsbare eenheid	20
3.3.4 Doel onderzoek en alternatieven	21
3.3.5 Overwegingen rond integriteit	21
3.3.6 Overwegingen rond gezondheid en welzijn	21
4 Hoofdperiode: BBD-aanvragen juni 1997 tot oktober 1999	22
4.1 Afhandeling aanvragen	22
4.2 Inhoud en overwegingen in toetsingscriteria van aanvragen	30
4.2.1 Aard onderzoek en instelling van onderzoek	30
4.2.2 Kader/doel en alternatieven van biotechnologische handelingen	30
4.2.3 Biotechnologische handelingen	31
4.2.4 Genconstructen	31
4.2.5 Diersoort en aantallen dieren	33
4.2.6 Overwegingen rond integriteit	33
4.2.7 Overwegingen rond gezondheid en welzijn	34
4.2.8 Aanvaardbaarheid en voorwaarden	34
4.3 Bedenkingen en beroepschriften	34
4.4 Conclusies	37
4.4.1 Aantal BBD-aanvragen en afhandeling ervan	37
4.4.2 Technische gegevens rond het onderzoek in de BBD-aanvragen	37
4.4.3 Doel onderzoek en alternatieven	38
4.4.4 Toetsbare eenheid	39

4.4.5	Overwegingen rond integriteit	39
4.4.6	Overwegingen rond gezondheid en welzijn	39
4.4.7	Bedenkingen en grieven	40
5	Wijzigingen op verleende vergunningen	41
5.1	Beschrijving aangevraagde wijzigingen	41
5.2	Conclusies	41
6	Uit pers en media	42
6.1	Publieke houding/mening in de beginsituatie	42
6.1.1	Gegevens van wetenschappelijk onderzoek in 1996 en 1997	42
6.1.2	Gegevens uit kranten in 1996 en 1997	44
6.2	Publieke houding/mening in 1998/eerste helft 1999	44
6.2.1	Gegevens van wetenschappelijk onderzoek	44
6.2.2	Berichten in de pers	47
6.3	Conclusies	48
6.3.1	Beginsituatie (1996/1997)	48
6.3.2	Periode 1998 tot in zomer 1999	48
7	Toezicht en opsporing	49
7.1	Bevindingen van inspectie W&V	49
7.2	Registratiegegevens genetisch gemodificeerde dieren	51
7.3	Conclusies	51
8	Enquête	52
8.1	Uitvoering enquête	52
8.2	Conclusies	52
9	Uitvoeringsaspecten	54
9.1	De CBD-werkzaamheden	54
9.2	Financiële aspecten	54
10	Conclusies	55
10.1	Inhoudelijk	55
10.1.1	Algemeen	55
10.1.2	Integriteit	57
10.1.3	Gezondheid en welzijn	58
10.2	Procedureel	58
10.3	Artikel 68	60
10.3.1	Technische gegevens	60
10.3.2	Toetsbare eenheid	61
10.3.3	Integriteit	62
10.3.4	Gezondheid en welzijn	62
11	Bronnen	63
	Lijst met afkortingen	64

Bijlage 1	Evaluatievragen met indicatoren en bronnen	66
Bijlage 2	Gerubriceerde argumenten	70
Bijlage 3	Verzamelde gegevens TVR-aanvragen	75
Bijlage 4	Verzamelde gegevens BBD-aanvragen	80
Bijlage 5	Bedenkingen in BBD-aanvragen	87
Bijlage 6	Enquêtegegevens	103

Achtergrondrapport

1 Inleiding

Op 1 april 1997 is het Besluit biotechnologie bij dieren (BBD) in werking getreden. Drie jaren daarna moet de minister van LNV in overeenstemming van de minister van VWS een evaluatie ervan aan de Staten-Generaal voorleggen. Het IKC-Landbouw (IKC-L) heeft daarvoor in opdracht van de directie Veterinaire, Voedings- en Milieuaangelegenheden (VVM) een monitoringsinstrument ontwikkeld om vervolgens de monitoringsgegevens te verzamelen en te verwerken over de periode april 1997 tot oktober 1999. Deze gegevens zijn gebruikt om de evaluatie op te stellen.

De basis van de monitoring wordt gevormd door drie hoofdvragen voor de evaluatie zoals ze in de nazomer van de 1998 samen zijn geformuleerd op grond van de toelichting bij het BBD door de betrokkenen van VVM en IKC-L. Ze werden opgenomen in het projectplan voor de monitoring. De volgende vragen zijn toen geformuleerd:

1. Hoe functioneert het BBD/ het stap-voor-stap-beleid? ("hoe functioneert het proces")
2. Welke maatschappelijke gevolgen zijn er opgetreden? ("wat is maatschappelijk effect / voldoet gekozen procedure aan verwachtingen")
3. Is het mogelijk invulling te geven aan artikel 68 GWWD? (In artikel 68 staat dat bepaalde handelingen van de vergunningplicht kunnen worden uitgezonderd of totaal kunnen worden verboden. Onderzocht moet worden welke inhoudelijke criteria bij de beoordeling van aanvragen zijn gebruikt en tot welke resultaten dit heeft geleid. Op basis daarvan is het wellicht mogelijk aan te geven dat bepaalde handelingen – eventueel onder voorwaarden – van de vergunningplicht kunnen worden uitgezonderd of totaal kunnen worden verboden).

Deze drie hoofdvragen zijn in de loop van de verzameling van de gegevens gewijzigd na overleg met de directie Financieel-Economische Zaken (FEZ). In het daarvoor opgestelde overzicht zijn ook de indicatoren en bronnen benoemd die antwoord zouden moeten geven op de vragen (bijlage 1). Deze aangepaste hoofdvragen dekken de bovenstaande vragen:

- I. Voldoet de inhoudelijke toetsing van de vergunningaanvragen?
- II. Voldoet de gekozen procedure aan de verwachting?
- III. Kan invulling aan artikel 68 GWWD worden gegeven (waarin is vastgelegd dat bij Algemene maatregel van bestuur handelingen kunnen worden aangewezen waarop de vergunningplicht niet van toepassing is doordat zij verboden worden of omdat zij worden vrijgesteld)?

In hoofdstuk 2 wordt aangegeven hoe de aanpak van de verzameling van de gegevens was. In de daaropvolgende twee hoofdstukken volgt eerst de beschrijving van de beginsituatie van het BBD van april tot juni 1997 en vervolgens de voortgang in de periode van juni 1997 tot oktober 1999. In beide hoofdstukken zijn uit de beschikbare gegevens conclusies getrokken. In hoofdstuk 5 staan de ingediende wijzigingen op de verleende vergunningen. Het volgende hoofdstuk geeft een beschrijving van de houdingen en meningen uit de pers en de media in de beginsituatie en de daarop volgende periode.

De bevindingen met betrekking tot controle en handhaving staan in hoofdstuk 7. Hoofdstuk 8 bevat de belangrijkste resultaten van de door IKC-L uitgevoerde enquête. Enkele algemene uitvoeringsaspecten, inclusief de financiële, komen in hoofdstuk 9 aan de orde. Tenslotte worden in hoofdstuk 10 hoofdconclusies geformuleerd. Het rapport bevat tevens zeven bijlagen met achtergrondinformatie.

In dit achtergronddocument wordt voor het wettelijk kader verwezen naar hoofdstuk 2 van het hoofddocument: de evaluatie.

2 Verantwoording verzamelde gegevens

Het tijdsbestek waarover gegevens worden verzameld kan in twee perioden worden gesplitst: de beginperiode die rond 1 april 1997 ligt en wat betreft de ingediende vergunningaanvragen na het in werking treden van het BBD loopt van 1 april 1997 tot 29 mei 1997, en de hoofdperiode daarop volgend tot 1 oktober 1999. In beide perioden worden dezelfde gegevens verzameld, zodat ook de ontwikkeling in de tijd wordt gevolgd. In het licht van de hoofdvragen uit de inleiding vragen in de monitoring twee aspecten de aandacht:

1. de biotechnologische handelingen die worden uitgevoerd;
2. meningen en houdingen in de maatschappij ten opzichte van biotechnologische handelingen bij dieren.

2.1 Biotechnologische handelingen

De aanvragen in het kader van de overgangsregeling, de TVR-aanvragen, geven inzicht in het onderzoek rond biotechnologische handelingen op 1 april 1997. Ook de overwegingen en de voorwaarden in de CBD-adviezen en de LNV-beschikkingen betreffende deze aanvragen en de daaraan gekoppelde waardering vormen een uitgangspunt voor de monitoring van het BBD. Voor het mogelijk invullen van artikel 68 GWWD zijn de TVR-aanvragen waarop adviezen door de CBD en beschikkingen door LNV zijn uitgebracht, geïnventariseerd op:

- biotechnologische handelingen (de toegepaste technieken);
- herkomst van de genconstructen;
- algemene en specifieke kader (doel);
- in het onderzoek gebruikte diersoort;
- aard van het onderzoek en de onderzoeksinstelling;
- waardering door de CBD en LNV;
- de gestelde voorwaarden.

Vervolgens is nagegaan of deze overwegingen en voorwaarden uit de TVR-aanvragen ook in de vervolgsituatie bij de afhandeling van vergunningaanvragen onder de uitgebreide voorbereidingsprocedure, de BBD-aanvragen, zijn gebruikt. Nieuwe en aangepaste overwegingen en voorwaarden werden op die manier zichtbaar.

2.1.1 De beoordelingscriteria

De minister van LNV stelt haar beschikking op naar analogie van de beoordelingscriteria die in lid 3 van artikel 66 van de GWWD staan en waaraan in het BBD wordt gerefereerd. Een vergunning als bedoeld in het eerste lid van artikel 66 van de GWWD wordt slechts verleend indien naar het oordeel van de minister van LNV:

- a. de handelingen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid of het welzijn van dieren en
- b. tegen de handelingen geen ethische bezwaren bestaan.

2.1.2 Toetsbare eenheid

Dit beoordelingskader kan nog worden aangevuld met een vorm van een voorbereidende toetsing. Daarbij gaat het om de vraag of de aanvraag een toetsbare eenheid is. Volgens de toelichting op het BBD is op een bijeenkomst van 9 mei 1996 met onder andere vertegenwoordigers van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW), de Nederlandse Vereniging tot Bescherming van Dieren (DB) en de beoogde CBD naar voren gebracht dat een clustering van meerdere biotechnologische handelingen in één aanvraag mogelijk moet zijn. Een dergelijke clustering wordt omschreven als een "toetsbare eenheid": "een in tijd begrensde samenvoeging van een aantal biotechnologische handelingen die een duidelijke samenhang vertonen, zodanig dat de ethische implicaties van de handelingen vergelijkbaar zijn."

In de toelichting op het BBD wordt dan ook aangegeven dat de biotechnologische handelingen binnen een begrensde tijd moeten plaatsvinden en in ieder geval vergelijkbaar moeten zijn voor:

- de doelstelling;
- de gebruikte technieken;
- de te gebruiken diersoorten;
- de te verwachten effecten op de gezondheid of het welzijn van de dieren;
- het al dan niet aanwezig zijn van reële alternatieven.

2.2 Meningen en houdingen in de maatschappij

Informatie over meningen en houdingen van mensen en partijen in de maatschappij is in de eerste plaats gehaald uit de bezwaren in de bezwarenprocedures rond de TVR-aanvragen en de ingebrachte bedenkingen en de grieven in de beroepsprocedures rond de BBD-aanvragen (bezwarenprocedures in geval van aanvragen voor wijzigingen van geringe aard). De informatie hieruit is direct gerelateerd aan de vergunningaanvragen in het kader van het BBD.

Een wat breder inzicht, minder of niet gerelateerd aan het BBD, komt uit onderzoeksrapporten van onderzoeksbureaus of wetenschappelijke instituten. Het betreft onderzoeken die zijn gedaan tussen de periode kort voorafgaand aan 1 april 1997 en de nazomer van 1999. Daarin is in opdracht van onderscheiden opdrachtgevers naar de mening van de consumenten betreffende biotechnologie bij dieren gevraagd. Daarnaast is uit artikelen in de LNV-knipselkranten van november 1996 tot zomer 1999 een overzicht aan opinies gehaald. Deze gegevens zijn eveneens in twee perioden verdeeld: voor de beginsituatie rond 1 januari 1997 tot 1 januari 1998 en voor de hoofdperiode van 1 januari 1998 tot 1 juli 1999. De beginperiode is qua tijd wat langer aangehouden, omdat een groot deel van de TVR-aanvragen in de tweede helft van 1997 is afgehandeld.

3 Beginsituatie: TVR-aanvragen april tot juni 1997

De TVR-aanvragen vormen de beginsituatie voor de vergunningaanvragen in het kader van het BBD, dat per 1 april 1997 van kracht werd. In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de procedurele en inhoudelijke aspecten van deze aanvragen. Daartoe is het hoofdstuk verdeeld in drie paragrafen: afhandeling van de TVR-aanvragen, inhoud en overwegingen in de toetsing van de TVR-aanvragen en conclusies.

3.1 Afhandeling TVR-aanvragen

In de beschrijving van de afhandeling van de TVR-aanvragen krijgen het aantal aanvragen, het aantal doorgenomen aanvragen voor de verzameling van de benodigde gegevens en de procedurele afhandeling van de aanvragen de aandacht.

3.1.1 Aantal TVR-aanvragen

In totaal zijn tussen 1 april en 29 mei 1997 46 TVR-aanvragen ingediend (tabel 1). Oorspronkelijk werden 42 aanvragen ingediend en doorgezonden voor advies naar de CBD. Op verzoek van de CBD zijn vier aanvragen gesplitst (11 in 11 en 11a, 26 in 26 en 26a, 33 in 33 en 33a en 42 in 42 en 43) omdat zij de toegepaste technieken in elk van die aanvragen niet als een toetsbare eenheid zag. Daardoor kwamen er vier aanvragen bij.

Drie aanvragen werden in de loop van de procedure ingetrokken omdat de onderzoekers, zoals de CBD suggereert in haar jaarrapport 1997, zelf tot de conclusie kwamen dat hun onderzoek niet onder de vergunningplicht van de TVR viel (26, 26a en 29). Bij drie andere aanvragen concludeerden de CBD en LNV dat het onderzoek niet onder de vergunningplicht viel (16, 40 en 41). In twee daarvan ging het om vervolgonderzoek met dieren die elders al een biotechnologische handeling hadden ondergaan. In een derde geval betrof het onderzoek voor het in kaart brengen van het genoom van een dier.

Op grond van de beoordeling dat de ingezette proefdieren niet vergelijkbaar zijn, zijn voor twee aanvragen drie extra adviezen gegeven (7 en 9). Daardoor zijn drie extra beschikkingen uitgebracht.

Van de 46 TVR-aanvragen zijn er dus $46-3-3=40$ aanvragen geheel afgehandeld. Dat heeft geleid tot $40+3=43$ adviezen en beschikkingen.

Tabel 1. Aantal TVR-aanvragen en afhandeling ervan tussen 1 april 1997 en 29 mei 1997

Omschrijving	Aantal
Binnengekomen TVR-aanvragen	46
Ingetrokken	3
Niet vergunningplichtig	3
TVR-aanvragen waarop adviezen en beschikkingen zijn uitgebracht	40
Aanvragen met enkelvoudige adviezen en beschikkingen	38
Aanvragen met meervoudige adviezen en beschikkingen	2
Totaal behandelde TVR-aanvragen	40
Extra adviezen en beschikkingen bij meervoudige	3
Totaal adviezen en beschikkingen	43
Aanvragen met positieve waardering (op twee aanvragen drie extra)	39 (42)
Aanvragen met negatieve waardering	1

3.1.2 Doorgenomen aanvragen voor inventarisatie gegevens

Voor het in kaart brengen van de overwegingen en de voorwaarden (bijlage 2) is de helft van de vergunningaanvragen uitgebreid doorgenomen (19 van de 40). Daarmee is een goede dekking

verkregen van de in de TVR-aanvragen toegepaste biotechnologische handelingen (tabel 2). Tweederde werd willekeurig uit het geheel aan aanvragen genomen. De resterende aanvragen werden gericht genomen vanwege de specifieke problematiek.

Tabel 2 Dekkingsgraad van geïnventariseerde overwegingen in TVR-aanvragen op basis van biotechnologische handelingen

Omschrijving	Aantal handelingen bij		Dekking (%)
	19 doorgenomen TVR-aanvragen	alle 40 TVR-aanvragen	
Embryonale Stamcel (ES)-technieken	11	25	44
Inbrengen DNA in (bevruchte) eicellen en embryo's	15	36	42
Injectie van MAC's in bevruchte eicellen	1	1	100
Injectie van DNA in gonaden (geslachtscellen)	1	1	100
Kerntransplantatie	1	1	100

3.1.3 Afhandeling aanvragen

De CBD heeft bij de afhandeling van de 19 geheel doorgenomen TVR-aanvragen in 15 gevallen om aanvullende informatie gevraagd; dat gold dus voor bijna 80% van de TVR-aanvragen. De vragen hadden betrekking op verschillende onderwerpen (tabel 3) en worden in de volgende paragrafen nader besproken. Alleen op de looptijd wordt in deze paragraaf nader ingegaan.

De CBD vroeg gemiddeld vijf keren per aanvraag aanvullende informatie over een onderwerp. Het hoogst scoorden vragen over genconstructen, de looptijd van het onderzoek en het aantal betrokken dieren bij de biotechnologische handelingen. Over deze onderwerpen werd ook het meest meer dan één keer extra informatie gevraagd.

Daarnaast werden regelmatig aanvullende vragen gesteld om meer duidelijkheid te krijgen of de aanvraag een toetsbare eenheid was. De doelstelling, de biotechnologische handelingen en de in te zetten dieren vormden hierbij een belangrijke bron van informatie.

Tabel 3 Overzicht van onderwerpen in de gevraagde aanvullende informatie van de 19 geheel doorgenomen TVR-aanvragen

Onderwerpen	Aantal vragen over een onderwerp bij eerste en tweede keer en volgende keren dat aanvullende vragen worden gesteld			Totaal aantal malen dat over onderwerp wordt gevraagd
	eerste keer	tweede keer	volgende keren	
Genconstructen	6	6	1	21
Looptijd	11	1	1	16
Aantal dieren	6	2	1	13
Toetsbare eenheid	9	1	0	11
Doelstelling	10	0	0	10
Lopend onderzoek	5	2	0	9
Gezondheid en welzijn	7	0	0	7
Alternatieven	3	1	0	5
Handelingen/technieken	2	0	0	2
Totaal	59	13	3	94

De afhandeling van de aanvragen gebeurde binnen en volgens de in de TVR gestelde regels voor de termijnen, met uitzondering van de aanvraag voor onderzoek rond xenotransplantatie (33a). De afhandeling daarvan heeft langer geduurd vanwege een beslissing die de regering daarover moest nemen in samenhang met het nog in voorbereiding zijnde Kabinetstandpunt op het advies van de Gezondheidsraad inzake xenotransplantatie (zie ook 3.2.2).

Eén aanvraag werd ruim buiten de gestelde termijn (opnieuw) ingediend (11a). Het ging daarbij om een misverstand door splitsing van een aanvraag in twee aanvragen in de zomer van 1997. De aanvrager was van mening dat één onderdeel van de aanvraag als aanvraag in behandeling was gebleven door voor het andere deel een nieuwe aanvraag in te dienen. De aanvrager werd in mei 1998 in de gelegenheid gesteld alsnog de biotechnologische handelingen die voor 1 april 1997 waren begonnen onder de TVR-regeling opnieuw aan te vragen en te laten beoordelen.

Vertrouwelijkheid

In één van de doorgenomen TVR-aanvragen (TVR 11a van Pharming) zijn gegevens vertrouwelijk verwerkt in de LNV-besluiten. Het betrof de aantallen dieren in het onderzoek. Voor het uitbrengen van een advies heeft ook de CBD beschikt over de vertrouwelijke gegevens. Er waren meer vragen ingediend met vertrouwelijke gegevens. Bij nader inzien hebben de aanvragers echter aangegeven dat ze niet vertrouwelijk waren, zodat in de LNV-beschikkingen van deze aanvragen geen gegevens als vertrouwelijk behoeften te worden verwerkt.

Looptijd onderzoek TVR-aanvragen

De CBD heeft in de afhandeling van de doorgenomen TVR-aanvragen 16 keren aanvullende vragen gesteld over de looptijd van het onderzoek. De CBD heeft deze looptijd van het onderzoek op maximaal vier tot zes jaren gesteld in haar adviezen. De overwegingen daarbij zijn dat de onderzoeksprogramma's meestal na vier jaar door de betreffende onderzoeksinstantie worden geëvalueerd. En dat spoort met de duur van promotieprojecten waarbinnen deze onderzoeken vaak plaatsvinden. Vooral bij fundamenteel onderzoek is een termijn van vier jaar niet altijd voldoende. In een enkel geval werd de termijn dan ook op maximaal zes jaar gesteld. Een andere reden is het feit dat voor de TVR geen uitgebreide voorbereidingsprocedure geldt; de hoorplicht ontbreekt. En die wordt van belang geacht voor de maatschappelijke inbreng rond de (ontwikkeling van) ethiek van biotechnologie bij dieren. Door de looptijd te beperken kan na vier jaren in het kader van het BBD een nieuwe aanvraag worden ingediend voor vervolgonderzoek waarbij wel de uitgebreide openbare voorbereidingsprocedure wordt doorlopen. De adviezen voor de beperking van de looptijd zijn door LNV altijd overgenomen in de beschikkingen.

Waardering in CBD-adviezen en LNV-beschikkingen

Van de 40 TVR-aanvragen zijn er 39 positief en één negatief (voor kerntransplantatie, aanvraag 11) beoordeeld door de CBD. Deze waarderingen werden altijd overgenomen in de waardering van de LNV-beschikkingen. Bij verdeelde CBD-adviezen, dat wil zeggen adviezen met een meerderheids- en een minderheidsstandpunt, nam LNV het meerderheidsstandpunt over. In de 19 doorgenomen TVR-aanvragen waren er vier verdeelde adviezen. (De CBD geeft in haar jaarverslag over 1997 aan dat in zes van de 40 TVR-aanvragen sprake was van verdeelde adviezen.)

Bezwaren

Tegen vijf beschikkingen (TVR-aanvragen 7, 9, 10, 11 en 12) zijn bezwaren ingediend bij de afdeling Rechtsbescherming van de Directie Juridische Zaken (JZ) van LNV. De bezwaren zijn beoordeeld door de Commissie voor de Bezwaarschriften (CvB).

Drie van de vijf aanvragen waarop deze beschikkingen betrekking hadden zaten ook in de doorgenomen TVR-aanvragen. Het betrof aanvragen van Pharming voor de productie van medicinale stoffen in de melk van zoogdieren (7, 10 en 11). De bezwaren werden ingediend door de aanvrager zelf en de Nederlandse Vereniging tot bescherming van dieren, de Dierenbescherming (DB). De bezwaren van de aanvrager zelf hadden betrekking op aspecten uit de aanvraag die niet werden toegestaan (TVR 10 en de aanvraag voor kerntransplantatie (TVR 11) in z'n geheel niet) dan wel dat de aanvragen geen toetsbare eenheid vormden (TVR 7 en 9). Wat betreft het laatste werden de technieken van kloneren en injectie van DNA en de diersoorten muis, konijn en rund niet vergelijkbaar geacht. De bezwaren van de DB betroffen de aanwezigheid van alternatieven en de haalbaarheid van het onderzoek. LNV stelde de bezwarende partijen in de gelegenheid hun bezwaren toe te lichten op een hoorzitting. De bezwaren werden afgewezen en hebben dan ook niet geleid tot een aanpassing van de beschikkingen.

3.2 Inhoud en overwegingen in de toetsing van de TVR-aanvragen

Tabel 4 bevat een overzicht van de inhoudelijke aspecten rond de TVR-aanvragen waarop adviezen en beschikkingen zijn gemaakt. De aantallen onder de verschillende aspecten kunnen niet zo maar worden opgeteld. Het totaal hoeft niet te corresponderen met het aantal TVR-aanvragen (40) of uitgebrachte adviezen en beschikkingen (43). In één aanvraag kan namelijk sprake zijn van meer biotechnologische handelingen, diersoorten, ziekten of genconstructen.

De CBD beoordeelt de aanvragen op basis van vier criteria, die uiteindelijk tegen elkaar worden afgewogen. Deze criteria betreffen:

- de doelstelling; daarin zijn het wetenschappelijk belang en het maatschappelijke belang van het betreffende onderzoek punten van beoordeling;

- de aanwezigheid van alternatieven;
- de gevolgen voor de aantasting van de integriteit van de dieren, waarin de beoordeling van de genotypische en fenotypische integriteit (zie 3.2.6) samenhangt met de in te bouwen genconstructen en de diersoort;
- de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren; deze zijn gerelateerd aan (onderzoekgegevens van) de betreffende diersoort.

In het vervolg wordt hierop nader ingegaan. Relevante aspecten met betrekking tot de toetsbare eenheid komen daarbij ook aan de orde. Eerst worden echter gegevens over de aard van het onderzoek en van de onderzoekinstellingen vermeld.

3.2.1 Aard onderzoek en instelling van onderzoek

De aard van het onderzoek is te onderscheiden in drie categorieën:

- Fundamenteel Wetenschappelijk onderzoek (FW). In dit onderzoek gaat het om de oplossing van vragen waarbij op voorhand geen duiding te maken is van de toepasbaarheid van de resultaten van het onderzoek. (Bijvoorbeeld bij onderzoek dat erop is gericht inzicht te verkrijgen in het ontstaan en de progressie van kanker vanuit genen in het algemeen).
- Toegepast Wetenschappelijk onderzoek (TW). In dit onderzoek gaat het om de oplossing van vragen waarbij op voorhand een duiding te maken is van de (praktische) toepassing van de resultaten van het onderzoek.
- Productie(gericht) Onderzoek (PO). Bij dit onderzoek is duidelijk wat vanuit de resultaten van het fundamenteel dan wel het toegepast wetenschappelijk onderzoek bekend is. Het gaat in het bijzonder om de toepasbaarheid in de praktijk; in de onderhavige vergunningaanvragen gaat het om onderzoek ten behoeve van de productie van stoffen met medicinale werking.

Het onderzoek in de aanvragen was vooral van toegepaste aard: 75% van de aanvragen. In 15% van de aanvragen was sprake van onderzoek, afkomstig van één aanvrager (Pharming), dat was gericht op de productie van stoffen uit dieren (via de melk). In deze aanvragen ging het om onderzoek naar de mogelijkheden van de productie van medicinale stoffen in melk van zoogdieren (met een commercieel doel) en nog niet om de productie zelf. 10% van de aanvragen betrof fundamenteel onderzoek.

Met betrekking tot het fundamentele onderzoek was er binnen de CBD verschil van mening over de noodzaak van zicht hebben op een toepassing. Een meerderheid vindt dat dit onderzoek een noodzakelijke voorwaarde is om tot meer toegepast onderzoek te komen. Een minderheid is van mening dat er zonder zicht op een (bij deze aanvragen: medische) toepassing geen sprake is van substantieel belang.

Samenhangend met het doel van de TVR-aanvragen vond 85% van het onderzoek plaats op wetenschappelijke instellingen, vooral academische ziekenhuizen of daaraan gelieerde wetenschappelijke instituten. De overige 15% van de TVR-aanvragen correspondeert met de aanvragen van het commerciële bedrijf Pharming.

3.2.2 Kader/doel en alternatieven van biotechnologische handelingen

Alle onderzoeken in de TVR-aanvragen stonden in het kader van de humane geneeskunde. Binnen de intensief doorgenomen TVR-aanvragen was er één aanvraag waarin naast inzicht in het ontstaan van ontwikkelingsstoornissen bij de mens ook het aantonen van chemische agentia in het milieu wordt genoemd met behulp van het de ingezette proefdieren: vissen en kikkers. 50% van het onderzoek had betrekking op het verkrijgen van meer inzicht in het ontstaan en verloop van kanker (zie bijlage 3). Daarnaast hadden, soms samenhangend met kanker, andere aandoeningen de aandacht, zoals erfelijke en neurologische aandoeningen, hart- en vaatziekten, (auto)immuunziekten en stofwisselings- en gebreksziekten.

In het algemeen ging het in de vergunningaanvragen om veel voorkomende aandoeningen of ernstige ziekten waarvoor op dit moment geen of weinig adequate therapieën bestaan. Voorbeelden daarvan zijn MS, ziekte van Parkinson, ziekte van Pompe en ziekte van Crohn. Van deze ziekten werd in de adviezen van de CDB aangegeven dat het kader/het doel van maatschappelijk belang was. Ook wetenschappelijk gezien was er sprake van een groot belang. In de beschikkingen van LNV werden deze argumenten van de CBD altijd overgenomen.

Tabel 4 De inhoudelijke aspecten van de TVR-aanvragen

Omschrijving	Aantal in	
	40 TVR-aanvragen	19 doorgenomen TVR-aanvragen
Biotechnologische handelingen:		
ES-technieken	25	11
Inbrengen van DNA in (bevruchte) eicellen en embryo's	36	15
Injectie van MAC's in bevruchte eicellen/DNA in gonaden	1/1	1/1
Kerntransplantatie	1	1
Aard genconstruct:		
Van zelfde dier(soort)	27	14
Van ander dier(soort)	13	7
Van humane aard	38	17
Weefsel-specifieke promotor	25	11
Diersoort:		
Muis	37	16
Rat	1 ¹	1
Konijn	2 ¹	1
Rund	2 ¹	2
Vis	1	1
Klauwkikker (<i>Xenopus laevis</i>)	1	1
Worm (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	1	1
Aard onderzoek:		
Fundamenteel	4	3
Toegepast	30	12
Productie	6	4
Ziekte/aandoening/overige aspecten (kader):		
Fysiologie en pathologie	2	1
Neurodegeneratie/neuro-aandoeningen	8	4
Zintuigstoornissen	2	2
Stofwisselings- en gebreksziekten	5	2
Kanker/tumoren	18	8
(Auto-)immuunziekten	4	1
Ontstekingen/stollingen	7	4
Allergieën/Reuma/Degeneratie	1/1/1	0/0/1
Erfelijke/aangeboren aandoeningen	5	4
Xenotransplantatie	1	1
Productie van medicinale stoffen	4	2
Kloneren door kerntransplantatie (bij runderen)	1	1
Weefsel/orgaan:		
Algemeen	23	9
Hart	6	3
Bloed(vaten)	9	4
Longen	4	2
Zenuwen	8	4
Spiere	3	3
Maag	1	1
Darmen	4	2
Lever	1	0
Ogen	2	2
Gewrichten	1	0
Aard instelling aanvrager:		
Academische/wetenschappelijke instelling	34	15
Commercieel, gericht op productie	6	4

1) Voor rat, konijn en rund werden respectievelijk 4, 5 en 5 aanvragen ingediend. In de betreffende aanvragen vormden de diersoorten geen toetsbare eenheid of waren nog niet in het onderzoek opgenomen. Daarom werd alleen in vermelde aantal aanvragen met de aangegeven dieren onderzoek gedaan.

Met betrekking tot het bestaan van alternatieven gebruikte de CBD in tweederde van de adviezen het argument dat dit onderzoek alleen via biotechnologische handelingen resultaten geeft. De CBD gaf aan dat in ruim driekwart van de adviezen geen alternatieven bekend zijn in het licht van de doelstelling en dat in de overige adviezen wel alternatieven in ontwikkeling zijn, maar nog niet toepasbaar. Eén uitzondering daarop was de vergunningaanvraag waarin bleek dat één van de te genereren transgene muizenlijnen al elders was gegenereerd; voor die ene lijn werd daarom geen vergunning werd verleend (aanvraag 37). In de LNV-beschikkingen werden deze overwegingen overgenomen.

Overwegingen voor toetsbare eenheid

De aanvullende aanvragen van de CBD die met de doelstelling van het onderzoek te maken hadden, waren vooral gericht op verheldering van het doel van het onderzoek. Hoewel er in sommige aanvragen sprake leek van verschillende doelstellingen in fundamenteel gericht onderzoek, werd door de CBD beargumenteerd dat vanuit de werking van de te onderzoeken genen er samenhang was in de doelstelling. Binnen één aanvraag werden twee doelstellingen vergelijkbaar geacht. Het betrof onderzoek rond de genregulatie in de embryonale ontwikkeling bij vissen en kikkers waarvan de resultaten gebruikt zouden kunnen worden voor inzicht in ziekten en aandoeningen bij de mens maar ook voor inzicht in de gevolgen van chemische agentia in het milieu.

Een andere overweging om bij ogenschijnlijk verschillende doelen een toetsbare eenheid te veronderstellen had betrekking op de samenhang tussen het fundamenteel en toegepast onderzoek. In een dergelijk onderzoek werd eenheid verondersteld omdat het om een bepaalde aandoening of ziekte ging.

Xenotransplantatie en leverfalen leiden tot verdeeld CBD-advies

De CBD had in haar advies voor het onderzoek naar de mogelijkheden van xenotransplantatie bij de mens en onderzoek naar leverfalen geen unaniem standpunt (respectievelijk TVR-aanvragen 33 en 17). In de beschikkingen van deze aanvragen heeft LNV het meerderheidsstandpunt gevolgd. De meerderheid was van mening dat het onderzoek rond xenotransplantatie met muizen wetenschappelijk en maatschappelijk van belang is. Het wordt ook gezien als een potentieel alternatief voor de huidige vorm van orgaantransplantaties. Daarnaast lijken de gezondheid en het welzijn van de dieren in het betrokken onderzoek niet te worden aangetast. De minderheid vond de mogelijkheden van xenotransplantatie te gering en het risico van besmettingsgevaar met soortvreemde organismen te groot in het licht van de volgens haar te verwachten aantasting van de gezondheid en het welzijn en de integriteit van de dieren. In de afweging van de CBD komt daarnaast naar voren dat dieren die transplantatieorganen dragen onder specifieke hygiëneomstandigheden (SPF) moeten worden gehouden, wat een verdere instrumentalisering van het dier betekent.

Uit het jaarrapport van de CBD over 1997 blijkt dat de minderheid van de CBD het onderzoek naar leverfalen, veroorzaakt door onder andere alcoholgebruik, beschouwd als een welvaartsziekte. Het belang ervan is daarom volgens haar niet groot genoeg om het "nee, tenzij"-principe in de GWWD op te heffen.

3.2.3 Biotechnologische handelingen

De biotechnologische handelingen in de TVR-aanvragen zijn geclusterd tot een vijftal handelingen (zie ook tabel 4); het gaat om:

1. Embryonale Stamceltechnieken (ES-celtechnieken):
 - injectie van ES-cellen in blastocysten;
 - transfectie van DNA in ES-cellen;
 - celfusie ES-cellen met DNA-donorcellen;
 - samenvoegen ES-cellen en morula's;
 - samenvoegen ES-cellen en pre-implantatie embryo's.
2. Inbrengen van DNA in (bevruchte) eicellen en embryo's:
 - injectie van DNA in (bevruchte) eicellen;
 - transfectie van DNA in embryo's.
3. Injectie van mammalian artificial chromosomes (MAC's) in bevruchte eicellen.
4. Injectie van DNA in gonaden.
5. Kerntransplantatie.

In 90% van de TVR-aanvragen bestonden de biotechnologische handelingen uit technieken waarbij DNA wordt ingebracht in (bevruchte) eicellen en embryo's. Het betrof overwegend de micro-injectietechniek. In bijna tweederde (63%) van de aanvragen was er sprake van technieken waarbij ES-cellen worden gebruikt om door chimaervorming genetisch gemodificeerde organismen te verkrijgen. Overigens wordt deze techniek alleen bij muizen toegepast; alleen bij deze diersoort is deze techniek ontwikkeld (voor het maken van knockout-muizen).

De overige technieken, het inbrengen van MAC's, DNA injecteren in geslachtscellen en kerntransplantatie, werden elk één keer toegepast (5% van handelingen). Al deze technieken zijn binnen de kaders van de toetsingscriteria positief beoordeeld met uitzondering van kerntransplantatie (zie hieronder).

Overwegingen voor toetsbare eenheid

In de TVR-aanvragen kwam in 58% van de aanvragen een combinatie van de DNA-technieken in (bevruchte) eicellen en embryo's en de ES-celtechnieken voor. In het licht van de doelstelling van het betreffende onderzoek werden deze technieken altijd als een toetsbare eenheid aangemerkt. Ook de combinatie van deze DNA-technieken en het inbrengen van MAC's viel binnen de criteria van een toetsbare eenheid. De overwegingen bij deze combinaties waren dat deze technieken binnen de betreffende aanvragen een vergelijkbare uitwerking hebben op het genotype en/of fenotype van de dieren.

De techniek van kerntransplantatie werd in combinatie met de techniek van micro-injectie van DNA-constructen in bevruchte eicellen, niet als een toetsbare eenheid gezien. Met name het doel van genetische modificatie met deze technieken werd als verschillend beschouwd, te weten:

- door middel van micro-injectie kunnen dieren met nieuwe eigenschappen worden gemaakt;
- met behulp van kerntransplantatie kunnen ook dieren worden gemaakt die juist identiek zijn aan elkaar.

Kerntransplantatie negatief gewaardeerd

De aanvraag waarbij de ontwikkeling van de techniek van kerntransplantatie voor een efficiënte generatie van genetisch gemodificeerde runderen, waarbij biomedische eiwitten geproduceerd worden in de melk, is als enige in de TVR afgewezen (11). Deze afwijzing werd op basis van een meerderheid van de CBD genomen.

De meerderheid van de CBD was van mening dat de doelstelling van het betreffende onderzoek niet dusdanig substantieel was, dat daardoor het verbod op het verrichten van biotechnologische handelingen bij dieren kon worden opgeheven. Ook waren alternatieven voor de productie van deze biomedische eiwitten in ontwikkeling, en het was volgens de meerderheid voorbarig om te anticiperen op de uitkomsten van vergelijkend onderzoek. De minister nam dit advies over.

De volgende argumenten werden voor de onderbouwing van het meerderheidsadvies genoemd. De ontwikkeling van de kerntransplantatie-techniek zal in het begin zeer veel proefdieren vereisen. Over de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de individuele dieren en voor de kuddes als geheel is nog maar weinig bekend. Het toepassen van kerntransplantatie lijkt een volgende stap in de instrumentalisering van het dier. Volgens de CBD laten ook de reacties in de media rond de geboorte van het schaap Dolly zien, dat de mogelijkheid van kerntransplantatie en de daaruit te genereren klonen een sterke reactie oproepen op het vlak van de menselijke zelfinterpretatie.

3.2.4 Genconstructen

De toegepaste genconstructen waren vooral gebaseerd op humane genen (in 95% van de aanvragen). Het ging daarbij niet om genconstructen uit de mens, maar om sequenties van humane genconstructen die meestal door middel van bacteriën zijn nagemaakt. Bij ruim 30% van de aanvragen werden genconstructen van een andere diersoort gebruikt. In het geval dat er sprake was van toepassing van genconstructen van dezelfde diersoort (bij tweederde van de aanvragen) ging het om gemuteerde genen van dezelfde soort of om uitschakeling van bepaalde genen ter verkrijging van inzicht in de gevolgen van die uitschakeling en in de werking van het betreffende gen als het wel werkzaam is. Het laatst vermelde onderzoek vindt alleen plaats met muizen, zogenaamde knockout-muizen (door middel van ES-celtechnieken).

Bij het inbouwen van DNA voor een bepaalde functie of eigenschap was er vaak ook sprake van een koppeling aan een weefsel-specifieke promotor. Door deze koppeling wordt bewerkstelligd dat de gevolgen van de werking van dit ingebouwde DNA alleen plaatsvinden in die weefsels waar het gewenst is. Onder andere in het onderzoek naar de mogelijkheden van productie van

medicinale stoffen in de melk van koeien was een dergelijke weefsel-specifieke promotor voor de productie van deze stoffen in de eier van essentieel belang.

Overwegingen voor de toetsbare eenheid

De CBD heeft in haar Jaarverslag 1997 aangegeven dat het in ethisch opzicht niet uitmaakt of een humaan genconstruct afkomstig is van de mens zelf door klonering van DNA uit een menselijke cel dan wel een mens-identiek gen is dat op synthetische wijze is gekopieerd via bijvoorbeeld een bacterie. Beide constructen hebben dezelfde samenstelling en functionaliteit. Op voorhand is er geen verschil tussen deze genconstructen voor de effecten op het dier.

De overwegingen of het "inbouwen" van een genconstruct acceptabel is, hing nauw samen met de diersoort en de gevolgen voor de integriteit en de gezondheid en het welzijn van de dieren. In de betreffende paragrafen wordt daarop nader ingegaan.

3.2.5 Diersoort

In ruim 90% van de aanvragen werden muizen als proefdier gebruikt. De onderzoeken hadden overwegend tot doel het inzicht te vergroten in de problematiek van het humane gezondheidsaspect. De muis is daarvoor een geschikt modeldier. In één aanvraag werd de rat naast de muis gebruikt.

In die gevallen waar het onderzoek was gericht op de productie van (medicinale) stoffen, werden ook de dieren ingezet die deze stoffen zouden moeten gaan produceren. In die gevallen ging het om runderen en/of konijnen (5% van de aanvragen). In twee aanvragen werden koudbloedige gewervelde dieren (zebravissen (*Danio dexio*) en klauwkikkers (*Xenopus laevis*)) en in één aanvraag ongewervelde dieren (wormen (*Caenorhabditis elegans*)) ingezet. (Zie voor een specifieke overweging met betrekking tot de gezondheid en het welzijn van de *C. elegans* onder 3.2.7.)

Overwegingen voor toetsbare eenheid

De aanvraag waarin muis en rat naast elkaar werden ingezet, werd als een toetsbare eenheid gezien, hoewel er sprake was van twee verschillende diersoorten. De motivatie daarbij was dat het vergelijkbare dieren zijn qua biologische classificatie en maatschappelijke perceptie. Daarnaast werd de aantasting van de integriteit en die van de gezondheid en het welzijn vergelijkbaar geacht.

Het gebruiken van verschillende diersoorten naast elkaar in een zelfde onderzoek met een vergelijkbaar doel per diersoort was voor de CBD niet altijd een toetsbare eenheid. Als de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn verschillen en de ethische bezwaren kunnen worden onderscheiden is dat aanleiding tot verschillende adviezen uit te brengen voor deze diersoorten. Zo bracht de CBD bij twee aanvragen waar naast muizen ook konijnen en/of runderen werden ingezet, per diersoort adviezen uit. De in die adviezen gebruikte overwegingen zijn dat deze dieren tot andere biologische orden behoren en dat in de maatschappij muizen overwegend als proef- en plaagdieren, konijnen vaak als productie- en consumptiedieren (soms ook als plaagdier) en koeien als productiedieren voor melk en vlees worden gezien. Muizen, konijnen en/of runderen naast elkaar in hetzelfde onderzoek werden dan ook niet als een toetsbare eenheid beschouwd. De minister van LNV heeft deze motivatie overgenomen. De betreffende twee aanvragen hebben naast meervoudige adviezen ook meervoudige beschikkingen opgeleverd: bij aanvraag 7 drie en bij aanvraag 9 twee.

3.2.6 Integriteit van het dier

Het begrip integriteit is op grond van het oordeel van de "Voorlopige Commissie biotechnologie bij dieren" verdeeld in de genotypische en de fenotypische integriteit. De gevolgen voor het genotype hangen samen met het genoom van het dier. De fenotypische integriteit hangt samen met de uiterlijke verschijningsvorm van het dier. Deze is door de CBD nader gekwalificeerd naar het uiterlijk, het gedrag en de zelfredzaamheid van het dier. Kwantitatief duidt de CBD de aantasting hiervan met de begrippen gering, matig of ernstig.

Aantasting van en overwegingen rond de genotypische integriteit

Het verrichten van biotechnologische handelingen werd altijd als een aantasting van de genomische integriteit beschouwd. Dit betreft zowel het inbrengen van soortvreemde en/of gemuteerde soorteigen genconstructen als het uitschakelen van genen.

Aantasting van en overwegingen rond de fenotypische integriteit

Zoals al aangegeven heeft de fenotypische integriteit van het dier betrekking op zijn gedrag, zijn uiterlijk en zijn zelfredzaamheid. Andere daarmee samenhangende gevolgen van de modificatie van het genoom van het dier zijn de mogelijke verandering in levensduur en/of letaliteit en (verdere) instrumentalisering van het dier. Een aantasting van deze aspecten heeft een relatie met de gevolgen voor de gezondheid en/of het welzijn van de dieren. Deze is echter niet één op één. In drie aanvragen (1, 2, 5) is naar het oordeel van de CBD geen aantasting van de fenotypische integriteit; wel kan mogelijk de gezondheid en het welzijn worden aangetast.

In 16 van de 19 aanvragen werd melding gemaakt van geen of een geringe aantasting van de fenotypische integriteit. In drie adviezen was sprake van een meer ernstige aantasting; het ging hierbij om onderzoek met humane genconstructen voor inzicht in ziekten als spierdystrofie, gezichtsstoornissen, neurologische aandoeningen, hartfalen en trombose. Deze aandoeningen leiden tot aantasting van gedrag, uiterlijk en/of zelfredzaamheid. De letaliteit en de aantasting van de levensduur nemen ook toe, met name bij aandoeningen als hartfalen en trombose.

In vier van de 19 doorgenomen vergunningaanvragen (4, 6, 31 en 33) is in de CBD-adviezen een verband tussen de negatieve gevolgen voor het gedrag en de zelfredzaamheid van de dieren. Het gaat om aanvragen met onderzoek betreffende hart- en zenuwaandoeningen, waarbij ook een duidelijke relatie met de gevolgen voor gezondheid en welzijn te zien: matig tot ernstig ongerief.

Instrumentalisering

In een aantal vergunningaanvragen komt naar voren dat dieren anders gaan worden gebruikt. Dat betekent een verdere instrumentalisering van het dier. Wat echter niet als een aantasting van de integriteit wordt aangemerkt door de CBD. Het wordt door de CBD wel in de ethische afweging meegenomen. Voorbeelden hiervan zijn dieren die transplantatieorganen dragen en onder SPF-omstandigheden moeten worden gehouden en het melken van konijnen en muizen.

3.2.7 Gezondheid en welzijn van de dieren

De overwegingen in de CBD-adviezen van de TVR-aanvragen werden met betrekking tot de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren bijna altijd overgenomen dan wel onderschreven door LNV. Met betrekking tot de voorwaarden werden enkele aspecten niet meegenomen; hierop wordt in deze paragraaf nader ingegaan.

Overwegingen rond gezondheid en welzijn

In de adviezen van de CBD werd het begrip "ongerief" (op basis van de indeling van de WOD) gebruikt om de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren aan te geven. In acht van de 19 aanvragen werd verwacht dat het ongerief gering is, hoewel de gevolgen van een mogelijke fysiologische verandering in het dier moeilijk zijn te voorspellen. In negen van de 19 adviezen was vermeld dat het ongerief gering is omdat dat bekend is uit onderzoekservaringen (met mutanten). In drie gevallen werd een groter ongerief verwacht en dat hing ook samen met de ernstiger aantasting van de fenotypische integriteit.

In de aanvraag met de *C. elegans* (een worm) als onderzoeksdier (TVR-aanvraag 30) heeft een minderheid van de CBD het standpunt ingenomen dat een beoordeling van de aantasting van de gezondheid en het welzijn niet mogelijk is vanwege het niet kunnen vaststellen van de beleving van welzijn. Als daarom geen toetsing plaats zou vinden, kan het "nee, tenzij"-principe niet worden opgeheven. De betreffende minderheid staat daarom voor bepaalde tijd een ontheffing van de vergunningplicht voor betreffende onderzoek met de *C. elegans*. Een meerderheid wil wel inhoudelijk toetsen ten behoeve van de vergunningplicht. In de verleende vergunningen worden vanwege het ontbreken van criteria voor de beleving van welzijn daarom geen voorwaarden opgenomen met betrekking tot de gezondheid en het welzijn van de dieren.

3.2.8 Aanvaardbaarheid en voorwaarden

De CBD vond met uitzondering van de aanvraag voor kerntransplantatie in alle onderzoeken het belang van het onderzoek opwegen tegen de bezwaren betreffende aantasting van de genotypische en fenotypische integriteit en/of gezondheid en welzijn van de dieren. Dit is ook door LNV overgenomen in de besluiten.

Aan de verleende vergunningen werden voorwaarden gekoppeld. De CBD gebruikt in haar adviezen als het gaat om voorwaarden ook de term "voorwaarden". LNV gebruik daarvoor de termen "voorschriften" en "beperkingen". De laatste term heeft betrekking op de omschrijving, de locatie, de looptijd en het aantal dieren in het onderzoek.

Voorwaarden en voorschriften

Afhankelijk van de inhoud van het onderzoek stelde de CBD de volgende voorwaarden (tussen haken wanneer de voorwaarde werd gesteld):

1. De dieren dienen indien ernstig ongerief ontstaat, te worden gedood (bij verwacht ongerief).
2. Als in het kader van de wetenschappelijke vraagstelling (of de doelstelling) het toch nodig wordt geacht een dier, waarbij ernstig ongerief is opgetreden, gedurende langere tijd te gebruiken, dan dient dat expliciet ter beoordeling aan een DEC te worden voorgelegd (bij verwacht ernstig ongerief).
3. Voor het vaststellen van de schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren als gevolg van het onderzoek, moet een "welzijnsdagboek" worden bijgehouden (bij verwacht ongerief).
4. Indien blijkt dat er al elders een transgene lijn bestaat die de aanvrager wenst te genereren dan mag deze lijn niet meer door de aanvrager gegenereerd worden (bij vermoeden dat deze lijn elders zou kunnen bestaan).
5. Runderembryo's dienen na het onderzoek te worden vernietigd. Er mogen geen runderen worden gegenereerd uit de runderembryo's (bij onderzoek met runderembryo's).

Voorwaarde 1 heeft LNV overgenomen; in de voorwaarde van LNV ontbreekt in de TVR-aanvragen dan nog vaak "onverwijld". Voorwaarde 2 werd overgenomen als ernstig ongerief werd verwacht, zoals aangegeven door de CBD. LNV combineerde deze voorwaarden in één voorschrift in het besluit (zie in bijlage 2 de voorschriften van LNV, gebruikt in de TVR-aanvragen).

Wat betreft voorwaarde 2 moet worden opgemerkt dat in het analoge voorschrift van LNV het ter beoordeling voorleggen aan de plaatselijke dierexperimentencommissie (DEC) (in 50% van de CBD-adviezen uit de 19 doorgenomen aanvragen) altijd is weggelaten door LNV. De reden is dat de aanvrager op grond van artikel 10a van de WOD de vergunningaanvrager verplicht is het onderzoek voor advies voor te leggen aan een erkende DEC. En op grond van artikel 14 van deze WOD kan de vergunningaanvrager gebruik maken van een deskundige ter beoordeling van onnodig ernstig lijden gedurende lopend onderzoek.

LNV nam altijd CBD-voorwaarde 3 op als voorschrift; hoewel de omschrijving daarvan verschilt, is de inhoudelijke strekking gelijk. Daarbij nam LNV tevens een nadere beschrijving van het de inhoud van het logboek in het voorschrift op.

CBD-voorwaarde 4 werd in één van de doorgenomen TVR-aanvragen opgenomen. Deze voorwaarde nam LNV niet over, omdat de toets op de beschikbaarheid van een alternatief moet plaatsvinden vóór de vergunningverlening ter voorkoming van doublures. Als tijdens die toets geen alternatief bekend is, dan behoeft ook geen voorwaarde dienaangaande te worden opgenomen in de vergunning. Bovendien mag op grond van de WOD een dierproef niet doorgaan als voor het te bereiken doel ook minder proefdieren kunnen worden gebruikt.

Voorwaarde 5 is door LNV overgenomen. Deze voorwaarde kwam maar in één aanvraag voor. Het betrof de aanvraag met biotechnologische handelingen in runderembryo's.

Als extra voorschrift neemt LNV in alle aanvragen met uitzondering van de aanvragen voor onderzoek bij wormen (*C. elegans*) op, dat de vergunningaanvrager onverwachte (bij-)effecten, waardoor de gezondheid of het welzijn van de betrokken dieren benadeeld wordt, onverwijld worden gemeld aan de minister van LNV.

In alle besluiten neemt LNV het voorschrift op dat het bij het onderzoek betrokken personeel op de hoogte moet zijn van de bepalingen rond het onderzoek.

Beperkingen

In negen van de 19 doorgenomen vergunningaanvragen (dus 18 verleende vergunningen) heeft de CBD beperkingen gesteld aan de looptijd: tot maximaal 6 jaar. Daarnaast heeft de CBD in vijf van deze vergunningaanvragen beperkingen aangehouden voor het aantal dieren in het onderzoek. Beide beperkingen zijn door LNV overgenomen in de betreffende besluiten.

3.3 Conclusies

Uit de voorgaande beschrijving kan het volgende worden geconcludeerd.

3.3.1 Aantal TVR-aanvragen en afhandeling ervan

1. Van de ingediende 46 TVR-aanvragen zijn er 40 afgehandeld. Drie aanvragen werden ingetrokken drie waren niet vergunningplichtig. 19 van de 40 zijn geheel doorgenomen om de gebruikte overwegingen te inventariseren.

2. Aanvragen waarin de aanvragers hadden vermeld dat ze vertrouwelijke gegevens bevatten zijn ook als zodanig afgehandeld. Het ging om één aanvraag van Pharming waarin de aantallen dieren vertrouwelijk waren.
3. Van de TVR-aanvragen werden er 39 positief beoordeeld en één kreeg een negatieve waardering (kerntransplantatie) van de CBD. LNV nam deze waardering van de CBD altijd over in haar beschikkingen.
4. In vier van de 19 geheel doorgenomen TVR-aanvragen (20%) was sprake van een advies op basis van een meerderheidsstandpunt binnen de CBD. In de andere aanvragen was er consensus binnen de CBD. LNV heeft in haar beschikkingen het meerderheidsstandpunt gevolgd. De minderheidsstandpunten hebben betrekking op grote belang van kerntransplantatie, op het niet-substantiële belang van fundamenteel onderzoek, van onderzoek naar leverfalen en naar xenotransplantatie en op het niet kunnen beoordelen van de gezondheid en het welzijn van het ongewervelde onderzoeksdier, de *C. elegans*.
5. Uit de 19 geheel doorgenomen TVR-aanvragen blijkt dat de CBD bij 80% van de aanvragen aanvullende informatie heeft moeten opvragen. Gemiddeld werden er 5 vragen gesteld. De drie belangrijkste onderwerpen betrof extra informatie over de toe te passen genconstructen, de looptijd van het onderzoek en het aantal betrokken dieren.
6. Procedureel zijn de aanvragen volgens de regels afgehandeld, hoewel in 80% van de gevallen de afhandeling niet in twaalf weken kon gebeuren door de extra informatie die nodig was.
7. Op vijf aanvragen zijn bezwaren binnengekomen van de aanvrager (de commerciële instelling) en/of van de dierenbescherming. De bezwaren zijn afgewezen en hebben dus niet geleid tot aanpassing van de beschikkingen.

3.3.2 Technische gegevens rond het onderzoek in de TVR-aanvragen

1. Het onderzoek betrof in 75% van de aanvragen toegepast onderzoek. Voor productie en fundamenteel onderzoek was dat respectievelijk 15 en 10. Parallel met de aard van het onderzoek werd 85% van de aanvragen ingediend door wetenschappelijke instellingen, vooral academische ziekenhuizen. 15% van de aanvragen betrof onderzoek naar de mogelijkheden van productie van medicinale stoffen door dieren en kwam van één commercieel bedrijf.
2. In 90% van de aanvragen worden muizen als onderzoeksdier gebruikt. In 5% van de aanvragen wordt het rund of het konijn ingezet; het doel ervan is productie van medicinale stoffen in de melk. In twee aanvragen worden vissen en kikkers, in één aanvraag worden wormen en in één aanvraag wordt de rat gebruikt.
3. Het inbrengen van DNA in (bevruchte) eicellen of embryo's (en in gonaden als het om wormen gaat) is de meest toegepaste biotechnologische handeling (in ruim 90% van de aanvragen). ES-celtechnieken worden in ruim 60% van de aanvragen gebruikt. De overige handelingen, het inbrengen van MAC's in bevruchte eicellen en kerntransplantatie komen elk één keer voor (elk 5% van de aanvragen).
4. In bijna alle aanvragen waren er meer dan één genconstructen in het geding. In 95% van de aanvragen werden er mens-identieke genconstructen gebruikt. In 30% van de aanvragen was er sprake van constructen van soortvreemde dieren. In tweederde van de aanvragen werden ook genconstructen van het dier zelf beïnvloed door uit- en inschakeling ervan (knockout-muizen).

3.3.3 Toetsbare eenheid

1. Verschillende doelstellingen binnen een aanvraag werden als een toetsbare eenheid beschouwd als er een duidelijke samenhang is in de uiteindelijke doelen of in de werking van de te onderzoeken genen.
2. De combinatie van biotechnologische handelingen waarbij DNA (inclusief MAC's) wordt ingebracht in het dierlijk genoom en ES-celtechnieken worden toegepast zijn beschouwd als een toetsbare eenheid.
3. Kerntransplantatie is in combinatie met één van voorgaande technieken niet als een toetsbare eenheid aangemerkt. Het doel van deze technieken is verschillend. In tegenstelling tot de andere technieken ontstaan er bij kerntransplantatie dieren die identiek zijn aan elkaar.
4. Dieren binnen een zelfde biologische classificatie en met een vergelijkbare maatschappelijke perceptie vormen een toetsbare eenheid. Muis en rat zijn daarom toetsbare eenheid. Dat geldt ook voor koudbloedige gewervelde dieren als vis en kikker.
5. Muis en konijn, muis en rund, konijn en rund, muis en koudbloedige gewervelde dieren zijn geen toetsbare eenheid. Muizen zijn proef- en plaagdieren, konijnen productie- en

consumptiedieren voor vlees, koeien productiedieren voor melk en vlees. Bovendien kunnen de gevolgen voor gezondheid en welzijn verschillend zijn.

3.3.4 Doel onderzoek en alternatieven

1. Al het onderzoek in de TVR-aanvragen stond in het kader van de volksgezondheid. Het onderzoek richtte zich op ziekten waarvoor onderzoekstechnisch niet of nauwelijks alternatieven bestaan of waarvoor geen zicht is op reële alternatieve therapieën.
2. In het meerderheidsstandpunt van de CBD wordt positief geadviseerd over xenotransplantatie omdat het onderzoek van wetenschappelijk en maatschappelijk belang is. LNV nam dit standpunt over in haar besluit.
3. Voor kerntransplantatie is als enige biotechnologische handeling geen vergunning verleend, wat ook is overgenomen door LNV. Een meerderheid van de CBD was van mening dat met betrekking tot het doel alternatieven in ontwikkeling zijn en dat het voorbarig is op de ontwikkelingen daarvan vooruit te lopen.

3.3.5 Overwegingen rond integriteit

1. Het modificeren van het genoom met soortvreemde genconstructen en het uitschakelen van een gen in het genoom worden altijd aangemerkt als een aantasting van de genotypische integriteit.
2. De aantasting van de fenotypische integriteit werd in drie van de 19 doorgenomen aanvragen ernstig verondersteld. Gedrag, uiterlijk en/of de zelfredzaamheid waren matig tot ernstig in het gedrang door het ontstaan van kanker, neurologische aandoeningen, gezichtsstoornissen en hartfalen. Bij kanker en hartfalen is er ook sprake van verkorting van de levensduur en toename van de letaliteit.
3. In alle TVR-aanvragen waarbij de integriteit in het gedrang was hebben het wetenschappelijk en maatschappelijk belang zwaarder gewogen in de adviezen van de CBD en in de LNV-beschikkingen.
4. Er is geen eenduidige relatie tussen aantasting van de fenotypische integriteit en aantasting van de gezondheid en het welzijn te leggen.
5. Hoewel een verdere instrumentalisering niet als een aantasting van de integriteit wordt gezien door de CBD, weegt het voor haar wel mee in de discussie over de gevolgen voor het dier, zoals voor het welzijn.

3.3.6 Overwegingen rond gezondheid en welzijn

1. In alle TVR-aanvragen waarbij de gezondheid en het welzijn in het gedrang waren hebben het wetenschappelijk en maatschappelijk belang zwaarder gewogen in de adviezen van de CBD en in de LNV-beschikkingen.
2. In 14 van de 19 doorgenomen aanvragen heeft de CBD in haar adviezen de voorwaarde gesteld om de dieren te doden bij ernstig ongerief. LNV heeft die voorwaarde ook overgenomen.
3. In zeven van deze 14 aanvragen voegde de CBD daaraan toe dat "als het belang van het onderzoek vergde dat de dieren niet gelijk werden gedood, hierover moest worden overlegd met de betrokken dierexperimentencommissie (DEC)". Dat heeft LNV in haar beschikkingen niet overgenomen, omdat dat al in de WOD ligt besloten.
4. In de vergunningaanvraag waarin de *C. elegans* (worm) als proefdier werd gebruikt zijn geen voorwaarden gesteld met betrekking tot de aantasting van de gezondheid en het welzijn, omdat ongerief bij deze diersoort niet kan worden vastgesteld.

4 Hoofdperiode: BBD-aanvragen juni 1997 tot oktober 1999

In de periode van 29 mei 1997 tot 1 oktober 1999 (volgend op de periode van de TVR-aanvragen) zijn in totaal 27 aanvragen ingediend in het kader van het BBD (tabel 5, zie ook tabellen 6a en 6b). Drie aanvragen werden in 1997 ingediend, elf in 1998 en 13 in de eerste negen maanden van 1999. Drie aanvragen zijn niet volledig afgehandeld; twee werden ingetrokken en één was niet vergunningplichtig. 14 BBD-aanvragen zijn per 1 oktober 1999 afgehandeld met een positief besluit.

Tabel 5 Aantal BBD-aanvragen en afhandeling ervan tussen 29 mei 1997 en 1 oktober 1999

Omschrijving	Aantal
Binnengekomen BBD-aanvragen	27
Ingetrokken (B007 en C003)	2
Niet vergunningplichtig (A001)	1
Nog in behandeling	10
Aanvragen waarop adviezen en beschikkingen zijn uitgebracht	14
Aanvragen met positieve waardering	14
Aanvragen met negatieve waardering	0

4.1 Afhandeling aanvragen

De 14 afgehandelde vergunningaanvragen zijn de dossiers A002, A003, B001 t/m B004, B008 t/m B013, C002 en C004. De afhandeling van deze aanvragen gebeurde voor zeven BBD-aanvragen met een procedurele overschrijding van tijd. Deze bedroeg gemiddeld zes dagen. (Daarin is echter één aanvraag (B009) buiten beschouwing gelaten; daarbij was de overschrijding 28 dagen. De grote overschrijding voor dit dossier hing samen met de kabinetsproblemen in mei/juni 1999.) Het aantal malen dat LNV namens de CBD aanvullende vragen stelt en de tijd die de aanvrager neemt om deze vragen te beantwoorden zijn mede bepalend voor de proceduretijd van de vergunningaanvraag (zie inleiding). De aanvrager wordt verzocht binnen acht weken te reageren. In twaalf van de 14 afgehandelde aanvragen zijn aanvullende vragen gesteld. Zij hebben met name betrekking op aspecten betreffende de doelstelling en genconstructen (tabel 7).

De tijd tussen het verzoek van LNV om extra informatie en de ontvangst ervan bij LNV varieerde van twee tot negen weken. In zes van de twaalf dossiers met aanvullende vragen is de termijn van acht weken ook gebruikt om informatie te verschaffen.

Tot deze zes dossiers behoorden ook de vier aanvragen B010 t/m B013. Deze dossiers zijn voortgekomen uit twee met elkaar samenhangende aanvragen van dezelfde onderzoekinstelling: B005 en B006. Deze werden echter niet als toetsbare eenheden gezien (te complexe en veelomvattende onderzoeken) door de CBD. De aanvrager heeft deze dossiers teruggetrokken en daarvoor in de plaats voor de dossiers B010 t/m B013 een vergunning aangevraagd.

Vertrouwelijkheid

In één dossier was sprake van vertrouwelijke gegevens (C004 van Pharming). Deze zijn door LNV wel ter beschikking gesteld aan de CBD om een advies uit te brengen. Maar in de beschikkingen zijn deze gegevens niet vermeld. Het ging om het soort eiwit, aantal genconstructen/muislijnen en de techniek voor het verder genereren van muizen. Het aantal werd met "XXXX" aangegeven, zodat derden niet over deze gegevens konden beschikken.

Looptijd onderzoek aanvragen

In acht verleende vergunningen (B002, B008, B009, B010 t/m B013 en C002) is een beperking van de looptijd van het onderzoek aangehouden: tot en met 6 jaar. Argumenten voor de CBD zijn dat onderzoeksprogramma's regelmatig herbeoordeeld worden en dat ook in de ethiek een voortgaande ontwikkeling is waarmee rekening moet worden gehouden.

Achtergrondrapport

Tabel 6a Overzicht van de afgehandelde aanvragen (14) qua onderwerp en proceduretijd

Aanvraag	Aanvrager	Titel	Biotechnologische handeling	Onderzoeksdier	Kader / doel onderzoek	Aanvullende vragen	Bedenkingen	Waardering	Data		
									Ontvangst	CBD-advies	LNV-besluit ¹
BD97.1 (A001)	KUN	Looking in the aging eye		muis	Invloed van (over)-expressie van oogenseiwit en/of filamenteiwitten op organisme gg-muizen	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t. ²	12-07-97	n.v.t.	n.v.t.
BD97.13 (A002)	KUN	Een diermodel voor mitochondrieel ademhalingsketen complex 1 deficiëntie	ES	muis	Inzicht in gevolgen van deficiëntie complex 1 van mitochondriële ademhalingsketen	4	4	positief	29-10-97	18-02-98	18-03-98 10-06-98 -15 dgn
BD97.17 (A003)	AMC	De rol van humane papillomavirussen (HPV) bij huidkanker	MI	muis	Inzicht in pathogenese huidkanker bij mensen.	2	0	positief	27-11-97	27-03-98	17-04-98 12-06-98 -37 dgn
BD98.30 (B001)	KNAW	Regeneratie van het perifere en centrale zenuwstelsel na letsel	MI ES	muis	Inzicht in onvermogen van zenuwstelsel zich te herstellen na beschadiging	3	0	positief	06-01-98	20-03-98	15-04-98 12-06-98 -33 dgn
BD98.38 (B002)	AMC	Moleculaire basis van regionale genexpressie in het hart en het ontstaan van hartcompartimenten	MI ES	muis	Inzicht in ontstaan en ontwikkeling van (aangeboren) hartfalen bij de mens	7	7	positief	23-01-98	19-05-98 31-08-98	29-05-98 08-09-98 +2 dgn
BD98.64 (B003)	RUG	Een knockout-muismodel voor de analyse van carnitine palmitoyl-transferase 1 deficiënties	ES	muis	Ontwikkelen van diagnostiek rond stoornissen van vetzuren	2	1 (+3 van B002) ³	positief	09-03-98	18-05-98	29-05-98 08-09-98 -16 dgn

- 1) De eerste en tweede datum onder CBD-advies staan voor het advies voor en na de hoorzitting en na bedenkingen; bij één datum is geen tweede advies uitgebracht. De eerste en tweede datum onder LNV-besluit staan voor respectievelijk de ontwerpbeschikking en de beschikking. In de laatste kolom staat tussen haakjes de onderschrijdings (negatief) en de overschrijdingstermijn van de procedure.
- 2) A001 was niet vergunningplichtig, omdat de handelingen al voor 1 april 1997 waren verricht.
- 3) De ontwerpbesluiten van B002 en B003 zijn gelijktijdig gepubliceerd en voor beide werden op één hoorzitting behandeld. Daardoor hebben verschillende bedenkingen verband met zowel B002 als B003. De bedenkingen die bij B002 zijn meegenomen, zijn qua aantallen niet meer meegenomen bij B003. Deze werkwijze geldt ook voor de andere "gecombineerde" dossiers in het vervolg van deze tabel.

Achtergrondrapport

Tabel 6a (vervolg) Overzicht van de afgehandelde aanvragen (14) qua onderwerp en proceduretijd

Aanvraag	Aanvrager	Titel	Biotechnologische handeling	Onderzoeksdier	Kader / doel onderzoek	Aanvullende vragen	Bedenkingen	Waardering	Data		
									Ontvangst	CBD-advies	LNV-besluit
BD98.105 (B004)	AMC	Karakterisering van nieuwe transporteiwitten in de lever en de darm	MI ES	muis	Inzicht in (patho)fysiologie lever en darm voor ontwikkeling therapie	0	4	positief	27-04-98	14-07-98	23-07-98 22-10-98 -4 dgn
BD98.149 (B007)	Phar	Productie van humaan (pro) Collageen type II in melk van gg-zoogdieren t.b.v. reuma	MI	rund-(er-embryo's)	Onderzoek om te komen tot productie in melk		n.v.t.	n.v.t. ⁴	27-04-98		n.v.t.
BD98.203 (B008)	AMC	De rol van ontstekings- en stollingsfactoren	MI ES	muis	Inzicht in expressie van stollings- en ontstekingsfactoren bij chronische en acute ontstekingen. trombose en bloedingen	5	31	positief	26-10-98	12-02-99 01-04-99	24-02-98 23-06-99 +8 dgn
BD98.210 (B009)	KUN	Genereren van cel- en diermodellen voor het verwerven van inzicht betreffende het functioneren van zenuwcellen en endocriene cellen.	DNA in gonaden en in cytoplasma	klauw kikker	Inzicht in regulatieprocessen in zenuw- en endocriene cellen, m.n. voor neurologische en endocriene aandoeningen	5	2 (+5 van B008)	positief	06-11-98	15-02-99 01-04-99	17-02-99 23-06-99 +28 dgn

4) Aanvraag B007 werd ingetrokken omdat de aanvrager het onderzoek verplaatste naar het buitenland.

Achtergrondrapport

Tabel 6a (vervolg). Overzicht van de afgehandelde aanvragen (14) qua onderwerp en proceduretijd

Aanvraag	Aanvrager	Titel	Biotechnologische handeling	Onderzoeksdier	Kader / doel onderzoek	Aanvullende vragen	Bedenkingen	Waardering	Data		
									Ontvangst	CBD-advies	LNV-besluit
BD98.215 (B010)	NKI	Het verkrijgen van inzicht in het ontwikkelen van modellen voor kanker: ontstaan en progressie van tumoren	MI ES EST	muis	Inzicht in ontstaan en progressie van kanker	7	13	Positief	10-06-98 ⁵ 04-12-98	05-01-99 08-04-99	27-01-99 11-05-99 +6 dgn
BD98.216 (B011)	NKI	Het verkrijgen van inzicht in het ontwikkelen van modellen voor kanker: de ontwikkeling van resistentie tegen therapieën	MI ES EST	muis	Inzicht in ontwikkeling van resistentie tegen kankertherapieën	7	0 (+11 van B010)	Positief	10-06-98 ⁵ 04-12-98	05-01-99 08-04-99	27-01-99 11-05-99 +6 dgn
BD98.217 (B012)	NKI	Het verkrijgen van inzicht in signaal transductie mechanismen	MI ES EST	muis	Inzicht in werking van overdrachtsmechanismen bij kanker	7	0 (+11 van B010)	Positief	10-06-98 ⁵ 04-12-98	05-01-99 08-04-99	27-01-99 11-05-99 +6 dgn
BD98.218 (B013)	NKI	Het verkrijgen van inzicht in de functie van het immuunsysteem	MI ES EST	muis	Inzicht in werking van immuunsysteem bij kanker	7	1 (+11 van B010)	Positief	10-06-98 ⁵ 04-12-98	05-01-99 08-04-99	27-01-99 11-05-99 +6 dgn

5) De aanvragen B010 t/m B013 werden eerst (op 10-06-98) ingediend onder de dossiernummers B005 en B006. Op advies van de CBD zijn deze aanvragen gesplitst in vier aanvragen, omdat ze niet als toetsbare eenheden werden beschouwd. Op 04-12-98 zijn deze aangepaste aanvragen ontvangen.

Tabel 6a (vervolg) Overzicht van de afgehandelde aanvragen (14) qua onderwerp en proceduretijd

Aanvraag	Aanvrager	Titel	Biotechnologische handeling	Onderzoeksdier	Kader / doel onderzoek	Aanvullende vragen	Bedenkingen	Waardering	Data		
									Ontvangst	CBD-advies	LNV-besluit
BD99.22 (C002)	UL	De Caenorhabditis elegans als modelorganisme voor erfelijke aandoeningen van de mens	MI PAC's en YAC's in gonaden	worm: C. elegans	Ontwikkeling diagnostiek en therapie voor erfelijke aandoeningen	2	8	positief	08-02-99	01-04-99	26-05-99 16-08-99 +0 dgn
BD99.51 (C003)	Pharming	Onderzoek naar de mogelijkheden van productie van monoklonale antilichamen in melk van gg-muizen	MI	Muis	Onderzoek om te komen tot productie van medicijnen in melk		n.v.t.	n.v.t. ⁶	02-03-99	28-07-99	n.v.t.
BD99.75 (C004)	Pharming	Productie van humane bioactieve eiwitten in melk van genetisch gemodificeerde zoogdieren t.b.v. de toepassing in de humane gezondheidszorg, zodanig dat de gezondheid en welzijn van de dieren niet wordt aangetast.	MI	muis	Productie van bioactieve humane eiwitten in de melk van zoogdieren voor toepassing in de humane gezondheidszorg	0	18 (+3 van C002)	positief	26-03-99	21-05-99	07-06-99 21-09-99 -3 dgn

6) C003 werd door de aanvrager ingetrokken voordat het ontwerpbesluit werd uitgebracht.

Achtergrondrapport

Tabel 6b Overzicht van de nog niet afgehandelde aanvragen (9) qua onderwerp en proceduresituatie

Aanvraag	Aanvrager	Titel	Biotechnologische handeling	Onderzoeksdier	Kader / doel onderzoek	Data
						Ontvangst
BD99.18 (C001a) ⁷	UL en TNO	Opheldering van de biochemische en celbiologische achtergrond van hart- en vaatziekten	ES YAC's MI	Muis	Inzicht in verband tussen diverse aspecten bij hart- en vaatziekten	01-02-99
BD99.18 (C001b) ⁷	UL en TNO	Opheldering van de ontwikkelingsbiologische achtergrond van hart- en vaatziekten	ES YAC's MI	Muis	Inzicht in verband tussen diverse aspecten bij hart- en vaatziekten	01-02-99
BD99.123 (C005)	RUG	Anti TxB bispecific antibodies for immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma (NHL)	MI	Muis	Maken diermodel voor testen biospecifieke antilichamen	05-05-99
BD99.160 (C006)	EUR	Genregulatie en functie in de embryonale ontwikkeling	MI ES	Muis	Opheldering in de expressie van genen in de embryonale ontwikkeling	30-06-99
BD99.164 (C007)	EUR	Modellen van (erfelijke) ziekten en (gen)therapie	MI ES	Muis	Inzicht in verloop processen bepaalde ziekten en ontwikkelen therapieën	30-06-99
BD99.165 (C008)	EUR	Xenotransplantatie	MI ES	Muis	Ontwikkeling gensystemen in gg-muizen voor geschikt maken varken als orgaandonor voor mens	30-06-99
BD99.185 (C009)	KNAW	Vervaardiging van gg-muizen die Alzheimer-geassocieerde +1 eiwitten in het centraal zenuwstelsel tot expressie brengen	MI 150 per gg-lijn	Muis	Inzicht in ontstaan van ziekte van Alzheimer (dementie)	12-07-99
BD99.218 (C010)	UL	Het verkrijgen van inzicht in cystenieren	ES EST	Muis	(als titel)	27-07-99
BD99.221 (C011)	KNAW	De moleculaire structuren en functie alsmede de- en regeneratie van de retina bij ontwikkeling, ziekte, plasticiteit en veroudering	MI ES	muis	Ontwikkeling therapie voor erfelijke retinale ziekten en de betrokkenheid van genen	28-07-99
BD99.261 (C012)	AMC	Nierschade door cytokines	MI	muis	Pathogenese en behandeling van nefritis	15-09-99

7) Op verzoek de minister van LNV is op advies van de CBD aanvraag C001 door de vergunningaanvrager gesplitst, omdat de aanvraag geen toetsbare eenheid was. De doelen in de aanvraag liepen te ver uiteen volgens de CBD.

Tabel 7 Overzicht van onderwerpen in de gevraagde aanvullende informatie van de 14 afgehandelde BBD-aanvragen

Onderwerpen	Aantal vragen over een onderwerp bij eerste en tweede keer dat aanvullende vragen worden gesteld		Totaal aantal malen dat over onderwerp wordt gevraagd
	eerste keer	tweede keer	
Genconstructen	10	0	10
Looptijd	5	0	5
Aantal dieren	6	0	6
Toetsbare eenheid	6	4	10
Doelstelling	12	5	17
Gezondheid en welzijn	8	1	9
Alternatieven	1	0	1
Handelingen/technieken	2	0	2
Te gebruiken diersoort	2	0	2
Totaal	52	10	62

Waardering in CBD-adviezen en LNV-beschikkingen

Alle BBD-aanvragen werden positief beoordeeld. In vijf CBD-adviezen (B002, B009, B010, B012, C002 en C004) was een minderheid met een negatief oordeel.

In de aanvragen B002, B009, B010 en B012 vindt een minderheid van de CBD dat de wetenschappelijke belangen (het gaat om fundamenteel wetenschappelijk onderzoek) en de maatschappelijke belangen (geen tot slecht zicht op een toepassing) niet opwegen tegen de aantasting van de gezondheid en het welzijn en de fenotypische integriteit van de dieren.

Wat betreft aanvraag C002 was een minderheid van mening dat het niet mogelijk is bij de *C. elegans* (worm) de gevolgen voor gezondheid en welzijn en voor de fenotypische integriteit aan te geven. Daaruit trok zij de conclusie dat in het kader van het "nee, tenzij"-beleid niet mogelijk is een positief advies te geven. Zij bepleitte een algemene vrijstelling van de vergunningplicht voor deze *C. elegans*.

Bij aanvraag C004 vindt een minderheid het doel van het onderzoek niet waardevol genoeg om het "nee, tenzij"-beleid op te heffen. Daarbij speelt ook dat er voor het doel op de lange termijn van het onderzoek een alternatief bestaat.

LNV heeft in de beschikkingen altijd het meerderheidsstandpunt gevolgd.

Hoorzittingen

In het kader van de BBD-aanvragen, in overeenstemming met het AWB, organiseert LNV hoorzittingen, mits daarvoor voldoende belangstelling is. Iedere burger en organisatie heeft de mogelijkheid daar vragen te stellen om tot gedachtewisseling te komen en mondelinge bedenkingen naar voren te brengen.

Op één hoorzitting zijn op voorwaarde dat de proceduretermijnen dat toelaten, meerdere aanvragen behandeld (tabel 8). Van de zeven voorgenomen hoorzittingen zijn de eerste twee vanwege onvoldoende belangstelling niet doorgegaan. Vanaf de organisatie van de derde hoorzitting is de advertentietekst ook op de internetsite van LNV gezet en toegestuurd aan partijen die belangstelling hadden getoond. Overigens waren de belangstellende partijen ook de partijen wier namen op de tekenlijst van de ter inzage liggende dossiers in de LNV-bibliotheek stonden.

Op de vijf hoorzittingen, die plaatsvonden in Den Haag bij het Centraal Station, varieerde het aantal (vragende) partijen, dus de partijen die informatie wilden of mondelinge bedenkingen wilden uiten, van drie tot zeven. Daarbij valt het op dat twee partijen op alle hoorzittingen waren: de Dierenbescherming (DB) en een burger (b3), die ook namens de Anti Vivisectie Stichting (AVS) en Europe Biotech Consultancy (EBC) spreekt.

De aanvragers waren ook op de hoorzittingen met uitzondering van de zitting voor B002 en B003 waar de RUG niet aanwezig was. Op één hoorzitting was ook een betrokkene op het terrein van dierproefvraagstukken aanwezig (B010 t/m B013).

Op de hoorzittingen debatteren de verschillende partijen intensief. De standpunten die daar naar voren komen, lijken in de loop van de tijd niet te veranderen.

Tabel 8 Hoorzittingen en aanwezige partijen en personen

Aanvraag	Aanvrager	Hoorzitting				
		Datum	Doorgegaan	Aanwezige partijen (incl. aanvragers, CBD en LNV)	Aantal personen	Aantal partijen ¹
A002	KUN	03-04-98	nee	-	-	-
A003 B001	AMC KNAW	07-05-98	nee	-	-	-
B002 B003	AMC RUG	18-06-98	ja	Dierenbescherming (DB) Rechten voor al wat leeft (RL) NoGen Jongeren Milieu Aktief (JMA) Alternatieve Konsumenten Bond (AKB) burger 3 (b3) aanvrager AMC ² CBD LNV	2 1 1 1 1 1 1 2 3 3	6
B004	AMC	06-08-98	ja	DB RL b3 aanvrager CBD LNV	2 1 1 1 3 2	3
B008 B009	AMC KUN	18-03-99	ja	DB NoGen b3 voor Anti Vivisectie Stichting (AVS) Vereniging Proefdiervrij (PDV) b4 aanvragers CBD LNV	3 2 1 1 1 3 3 2	5
B010 B011 B012 B013	NKI	11-02-99	ja	UL, afd. dierproefvraagstukken DB PDV RL b3 (ook voor AVS) aanvrager CBD LNV	1 2 1 1 1 ² 2 4 3	5 ³
C002 C004	UL Phar.	22-06-99	ja	DB b3 (ook voor AVS) PDV RL NoGen en Alle Dieren Vrij (ADV) b4 aanvrager UL aanvrager Phar CBD LNV	1 1 ³ 1 1 1 1 2 3 2 2	7 ³

1) Exclusief de aanvrager(s), de CBD en LNV

2) De RUG was niet aanwezig.

3) De verontruste burger (b3) heeft ook mede namens de AVS gesproken. Bij het aantal partijen zijn beide meegeteld.

4.2 Inhoud en overwegingen in toetsingscriteria van aanvragen

Alvorens over te gaan tot een beschrijving van de inhoudelijke aspecten rond de aanvragen, is een overzicht van de inhoud nodig (tabel 9; zie ook bijlage 4). Het betreft de inhoudelijke aspecten zoals die ook al aan het begin van dit hoofdstuk zijn vermeld en zoals die in de aanvragen voorkomen waarop adviezen en beschikkingen zijn gemaakt.

De toetsing van de biotechnologische handelingen op ethische bezwaren en op aanvaardbaarheid voor de gevolgen op gezondheid en welzijn van de dieren hangt samen met het doel, de aanwezigheid van alternatieven, het toe te passen genconstruct en de in te zetten diersoort. Na beschrijving van deze aspecten volgt een aparte beschrijving van de overwegingen voor de gevolgen op gezondheid en welzijn en op die voor de integriteit (zie voor rubricering argumenten of overwegingen bijlage 2).

4.2.1 Aard onderzoek en instelling van onderzoek

Bij vier aanvragen gaat het om fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (29%), bij negen om toegepast wetenschappelijk (64%) en bij één om productiegericht onderzoek 7% (zie 3.2.1 voor omschrijving van de verschillende typen onderzoek). De aanvragen met fundamenteel wetenschappelijk onderzoek bevatten soms ook een aspect met toegepast wetenschappelijk onderzoek. In aanvraag B010 is sprake van twee doelstellingen die in elkaars verlengde liggen. Bij de ene doelstelling is sprake van fundamenteel en bij de andere van toegepast wetenschappelijk onderzoek.

Op het productiegerichte onderzoek na vinden de onderzoeken plaats bij wetenschappelijke instellingen, in het bijzonder academische ziekenhuizen (zie ook tabellen 7 en 10). Het op productie gerichte onderzoek vindt plaats bij een commercieel bedrijf. Het onderzoek zelf is een vorm van toegepast wetenschappelijk onderzoek. Het heeft tot doel medicinale stoffen te produceren in de melk van melkproducerende konijnen en runderen.

4.2.2 Kader/doel en alternatieven van biotechnologische handelingen

De BBD-aanvragen hebben uitsluitend betrekking op onderzoek in het kader van de volksgezondheid. Van de afgehandelde aanvragen hebben vijf aanvragen (36%) betrekking op onderzoek naar kanker (A003 en B010 t/m B013; zie ook bijlage 4). Onderzoek naar neurologische aandoeningen vindt plaats in drie aanvragen (21%; B001, B009 en C002). Dat geldt ook voor erfelijke en/of aangeboren afwijkingen (B002, B003 en C004). De overige drie aanvragen betreffen onderzoeken naar diverse aandoeningen: veroudering/degeneratie (A002), algemene fysiologie en pathologie van lever/darmen (B004) en ontstekingen/stollingen in bloedvatstelsel, longen en darmen. In aanvraag B009 gaat het zelfs om twee aandoeningen: naast neurologische ook stofwisselingsaandoeningen.

In aanvraag B002 is sprake van medefinanciering van het onderzoek door enkele wetenschappelijke instellingen, waaronder de NWO. In de overwegingen aangaande de doelstelling vindt de CBD dat deze medewerking een versterking is van de onderbouwing van de wetenschappelijke toets van het onderzoek.

In de aanvragen B010 t/m B013 maakt de CBD een "waarschuwend" opmerking aangaande de doelstelling van het onderzoek vanwege de (financiële) betrokkenheid van de farmaceutische industrie bij het onderzoek. Zij zou het betreuren als dat leidt tot het niet algemeen beschikbaar komen van de onderzoeksgegevens. Daarom is een voorwaarde opgenomen dat het onderzoek qua welzijn en de bereikte resultaten en de betekenis ervan (openbaar) moet worden geëvalueerd. De resultaten moeten ter beschikking worden gesteld aan de vergunningverlener (LNV). Deze heeft dat echter niet als voorschrift in haar besluit opgenomen. Zij geeft in het besluit aan dat op een nieuw aanvraagformulier aandacht zal worden gevraagd voor gegevens van voorgaande onderzoeken.

Bij aanvraag B010 heeft een minderheid van de CBD bezwaren tegen de formulering van de vraagstelling en de doelstelling van het onderzoek. Daardoor is het namelijk feitelijk alleen mogelijk in vivo-onderzoek met transgene muizen te doen. Een ruimere vraagstelling is gewenst, zodat ook het begrip "alternatief" breder kan worden gebruikt.

Uit bedenkingen over de alternatieven met betrekking tot het ontwerpbesluit van C004 komt een nieuw argument van de CBD naar voren: de productiekosten van een alternatief kunnen zo hoog liggen dat er niet meer kan worden gesproken van een alternatief.

4.2.3 Biotechnologische handelingen

De biotechnologische handelingen in de BBD-aanvragen zijn evenals de TVR-aanvragen geclusterd. In de BBD-aanvragen zijn er zes clusters van handelingen (zie ook tabel 9):

1. ES-technieken:
 - injectie van ES in blastocysten;
 - transfectie van DNA in ES;
 - celfusie ES met DNA-donorcellen;
 - samenvoegen ES en morula's;
 - samenvoegen ES en pre-implantatie embryo's.
2. Inbrengen van ES-cellen in tetraploïde blastocysten.
3. Inbrengen van DNA in (bevruchte) eicellen en embryo's:
 - injectie van DNA in (bevruchte) eicellen;
 - transfectie van DNA in embryo's.
4. Inbrengen van YAC's en PAC's in bevruchte eicellen.
5. Inbrengen van DNA in gonaden (geslachtscellen).
6. Inbrengen van DNA in cytoplasma.

Binnen de BBD-aanvragen wordt in twee gevallen alleen ES-celtechnieken (A002 en B003), in twee gevallen alleen micro-injectie van DNA (A003 en C004) en in vier gevallen een combinatie van deze technieken toegepast (B001, B002, B004 en B008). In de vier dossiers B010 t/m B013 is sprake van een combinatie van de ES-technieken, ES-cellen in tetraploïde blastocysten en micro-injectie van DNA in eicellen. In aanvraag C002 was sprake van een combinatie van micro-injectie van DNA en van injectie van Yeast Artificial Chromosomes (YAC's) en Phage Artificial Chromosomes (PAC's). In aanvraag B009 werden micro-injectie van DNA in geslachtscellen en micro-injectie van DNA in cytoplasma van bevruchte eicellen naast elkaar toegepast in onderzoek met klauwkikkers.

Overwegingen voor toetsbare eenheid

In de 14 verleende vergunningen komt de combinatie van twee of drie van bovenstaande technieken elf maal voor. Op grond van de criteria voor toetsbare eenheid worden deze combinaties van technieken als een toetsbare eenheid aangemerkt, zowel door de CBD als door LNV. De overwegingen bij deze combinaties zijn dat deze technieken binnen de betreffende aanvragen een vergelijkbare uitwerking hebben op het genotype en/of fenotype van de dieren en op de gezondheid en het welzijn van de dieren.

Volgens de CBD is er met betrekking tot de ES-celtechnieken en het inbrengen van ES-cellen in tetraploïde blastocysten (B010 t/m B013) sprake van een nieuwere techniek binnen de ES-methoden ten aanzien van de laatste. Met deze techniek gaat het om creëren van wezens ten koste van een ander (ES-cel parasiteert op uitgroeiende tetraploïde embryo (blastocyst)). Het embryo wordt instrumenteel gebruikt. In vergelijking met abortus bij mensen wordt in maatschappij abortusvrucht niet als een individu gezien; dan tetraploïd embryo ook niet. Deze techniek bespaart ook "tussen"-dieren (vier tot tien per lijn). In de traditionele ES-methoden zijn deze "tussen"-dieren een kort leven beschoren die vrijwel geen ongerief hebben. In natuurlijke omstandigheden worden minder levensvatbare embryo's door lichaam geresorbeerd.

4.2.4 Genconstructen

In de vergunningaanvragen werd de herkomst van de genconstructen niet altijd vermeld. De CBD heeft daarnaar ook niet gevraagd bij de opstelling van het advies. Want voor de CBD is de aard van de genconstructen bepalend voor de beoordeling van de gevolgen voor de fenotypische integriteit en de gezondheid en het welzijn. In dossier C002 merkt de CBD op dat het inbouwen van genetische informatie met een YAC substantieel is (in dit geval bij de *C. elegans*). Daaraan verbindt ze echter geen waardeoordeel. Ook LNV doet dat verder niet.

Zover bekend worden in elf van de 14 verleende vergunningen genconstructen van het dier zelf gebruikt (of uitgeschakeld voor knockoutmuizen). In negen dossiers is sprake van een combinatie met een genconstruct van een andere diersoort of van humaan-identieke oorsprong (zie ook 3.2.4). In drie dossiers worden soortvreemde en/of humaan-identieke constructen gebruikt. Om op het gewenste weefselniveau de gevolgen van de genetische veranderingen te doen plaatsvinden, gebruiken de onderzoekers in elf onderzoeken een weefsel-specifieke promotor.

Overwegingen voor de toetsbare eenheid

Het toepassen van verschillende genconstructen naast elkaar van diverse oorsprong (dezelfde diersoort, ander diersoort en/of humane oorsprong) werd positief beoordeeld in alle aanvragen waar het van toepassing was. In de CBD-adviezen is daarbij het criterium of de betreffende genconstructen en eventuele weefsel-specifieke promotoren de juiste middelen zijn om het eenduidige doel dan wel de verschillende in elkaars verlengde liggende doelen te bereiken. De samenhang van de werking van de genconstructen die naast elkaar worden gebruikt, moet duidelijk zijn.

Tabel 9 De inhoudelijke aspecten van de 14 afgehandelde BBD-aanvragen

Omschrijving	Aantal in 14 BBD-aanvragen
Biotechnologische handelingen:	
Embryonale stamcel (ES)-technieken	10
Inbrengen van ES-cellen in tetraploïde blastocysten	4
Inbrengen van DNA in (bevruchte) eicellen en embryo's	11
YAC' en PAC's in bevruchte eicellen	1
DNA in gonaden (geslachtscellen)	1
DNA in cytoplasma	1
Aard genconstruct:	
Zelfde dier(soort)	11
Ander dier(soort)	9
Humaan	9
Weefsel-specifieke promotor	11
Diersoort:	
Muis	12
Klauwkikker (<i>X. laevis</i>)	1
Worm (<i>C. elegans</i>)	1
Aard onderzoek:	
Fundamenteel	4 ¹
Toegepast	9
Productie	1
Ziekte/aandoening/overige aspecten (kader):	
Fysiologie en pathologie	1
Neurodegeneratie/neuro-aandoeningen	3
Stofwisselings- en gebreksziekten	1
Kanker/tumoren	5
Ontstekingen/stollingen	1
Veroudering/degeneratie	1
Erfelijke/aangeboren aandoeningen	3
Productie van medicinale stoffen	1
Weefsel/orgaan:	
Algemeen	6
Hart	3
Bloed(vaten)	1
Longen	1
Hersenen	2
Zenuwen	2
Darmen	2
Lever	2
Huid	1
Aard instelling aanvrager:	
Academische/wetenschappelijke instelling	13
Commercieel, gericht op productie	1

1) Zoals in paragraaf 4.2.1 al aangegeven zijn sommige onderzoeken niet alleen een fundamenteel, maar ook een toegepast aspect; in aanvraag B010 is dat het geval. Deze aanvraag is geschaard onder fundamenteel onderzoek.

4.2.5 Diersoort en aantallen dieren

In twaalf van de 14 verleende vergunningen is de muis onderzoeksdier. In één onderzoek is dat de klauwkikker (*X. laevis*) (B009) en in één onderzoek een worm (*C. elegans*) (C002).

De klauwkikker wordt door de CBD als een goed modeldier gezien om onderzoek te doen in plaats van zoogdieren, omdat de eieren en de embryo's buiten het moederdier tot ontwikkeling komen. Daarnaast lijken bepaalde eiwitten veel op die bij mensen.

De *C. elegans* is volgens de CBD een geschikte diersoort voor het uitvoeren van onderzoek betreffende functionele testen van genen. Het is mede daardoor in het onderzoek een geschikte diersoort als alternatief voor meer complexe diersoorten.

Wat betreft de aantallen dieren is in één verleende vergunning het aantal dieren beperkt (A003). De CBD had deze beperking niet opgenomen. Daarnaast heeft LNV op grond van een bedenking in de vergunning voor B002 een maximum gesteld aan het aantal dieren.

De meeste vergunningaanvragers vermelden het te gebruiken aantal dieren voor biotechnologische handelingen in dieren per genetisch gemodificeerde genconstructlijn per jaar of in dieren per jaar. LNV neemt in haar (ontwerp)beschikkingen altijd het totale maximale aantal dieren op voor de gehele periode dat de vergunning geldig is.

4.2.6 Overwegingen rond integriteit

Het modifieren van het genoom van een dier door soortvreemde genconstructen wordt door de CBD, en ook door LNV, altijd als een aantasting van de integriteit aangemerkt. Naast deze beoordeling van de genotypische integriteit worden evenals bij de TVR-aanvragen de gevolgen voor de fenotypische integriteit aangegeven.

In 13 van de 14 verleende vergunningen is sprake aantasting van de fenotypische integriteit van de dieren. In het onderzoek van dossier C004 (productie van medicinale stoffen in muizenmelk) wordt volgens de CBD de fenotypische integriteit niet aangetast.

In drie aanvragen is een minderheid van de CBD van mening dat de aantasting zo ernstig is dat er in combinatie met het fundamentele karakter van het onderzoek bezwaren bestaan tegen vergunningverlening. Het betreft een onderzoek naar hartafwijkingen (B002) en onderzoeken naar het ontstaan en de ontwikkeling van kanker (B010 en B012).

Volgens de CBD wordt de fenotypische integriteit van (een deel van) de dieren ernstig aangetast in de volgende onderzoeken:

- In het onderzoek rond verstoring van de mitochondriële ademhalingsketen (A002) worden ernstige gedragsafwijkingen verwacht.
- In het onderzoek rond hartfalen door ernstige hartafwijkingen zal in B002 (met uitzondering van de dieren die alleen met verandering in weefselpromotoren worden geconfronteerd) de zelfredzaamheid ernstig verstoord zijn.
- In het onderzoek naar de karakterisering van transporteiwitten in de lever en de darm (B004) is het mogelijk dat de fenotypische integriteit ernstig wordt aangetast, hoewel dat niet nader wordt gekwalificeerd.
- In het onderzoek naar de rol van ontstekings- en stollingsfactoren (B008) zijn ernstige aantastingen van de zelfredzaamheid te verwachten.
- In het onderzoek rond kanker in B010 t/m B013) worden ernstige afwijkingen voor uiterlijk, gedrag en zelfredzaamheid verwacht.

Volgens de CBD is verstoring van de embryonale ontwikkeling aantasting van de integriteit. Het gaat om verstoringen die de letaliteit verhogen. Hiervan is sprake in onderzoeken met betrekking tot aandoeningen van zenuwstelsel (B001), hartfalen (B002 en B003) en het verkrijgen van inzicht in het ontstaan en het verloop van kanker en therapieën ertegen (B010 t/m B013).

In alle aanvragen weegt de aantasting van de integriteit, soms dus met uitzondering van een minderheid in de CBD, niet op tegen het substantieel belang van het onderzoek: wetenschappelijk en maatschappelijk gezien is het waardevol onderzoek. LNV neemt dit ook zo over in de betreffende (ontwerp)beschikkingen.

4.2.7 Overwegingen rond gezondheid en welzijn

In de adviezen gebruikt de CBD het begrip “ongerief” om de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren aan te geven. In zeven aanvragen wordt vermeld dat het ongerief ernstig is of kan zijn (B004, B010 t/m B013, B009 en B008). In enkele onderzoeken verwacht de CBD dat er sprake kan zijn van langdurige en overerfbare afwijkingen (B001, B002, B003).

Met betrekking tot eventueel ernstig ongerief stelt de CBD een voorwaarde in haar adviezen. Bij ernstig ongerief moet de vergunninghouder dieren binnen 24 uur doden of de DEC om nader advies vragen indien het belang van het onderzoek in het geding is. Dat laatste wordt evenals bij de TVR-aanvragen in de beschikkingen van LNV niet overgenomen. De reden daarvan is dat in de Wet op de Dierproeven (WOD) dit al geregeld is. Vergunninghouders ex art. 2 WOD zijn op grond van art. 10a WOD namelijk verplicht ieder onderzoeksplan ter toetsing voor te leggen aan een erkende DEC. Voorts dient de onderzoeker bij de opstelling van een onderzoeksplan contact op te nemen met de proefdierdeskundige, bedoeld in artikel 14 WOD.

De omschrijving “binnen 24 uur” vervangt LNV echter door “onverwijld”. In de laatst verleende vergunning (C004) heeft de CBD in deze voorwaarde “ernstig” vervangen door “meer dan gering”, wat door LNV is overgenomen.

4.2.8 Aanvaardbaarheid en voorwaarden

Op alle vergunningaanvragen is een vergunning verleend. De wetenschappelijke en maatschappelijke belangen wogen volgens de (meerderheid van de) CBD zwaarder dan de eventuele aantasting van de integriteit en/of van de gezondheid en het welzijn. LNV heeft dat ook zo overgenomen in haar (ontwerp)besluiten.

Voorwaarden

Aanvullend op de vijf voorwaarden in de beginsituatie (3.2.8) heeft de CBD in de loop van de tijd vier voorwaarden (inclusief beperkingen) toegevoegd (tussen haakjes de dossiernummers):

6. In het vervolgonderzoek dient de periode van vasten voor de muizen zo kort mogelijk te zijn (B003).
7. Indien de dieren aan derden ter beschikking worden gesteld, dan dient de vergunninghouder dit te melden (B010 t/m B009, B008 en C004).
8. De onderzoekers dienen aan het eind van de vergunningperiode een complete evaluatie aan te bieden waarin in elk geval het welzijnsdagboek en een overzicht van de vervaardigde lijnen zijn opgenomen. Daarnaast dient de evaluatie inzicht te bieden in de bereikte resultaten en in het belang en de betekenis van die resultaten (B010 t/m B011).
9. Het onderzoek mag pas beginnen als het mogelijk is het bioactieve molecuul in het bacteriële systeem volledig te inactiveren (C004).

De voorwaarden 1 t/m 5 uit de beginsituatie heeft LNV op dezelfde wijze als in de besluiten van de vergunningaanvragen in de beginsituatie (de TVR-aanvragen) verwerkt (zie 3.2.8). De voorwaarden 6, 8 en 9 heeft de CBD in het eerste advies van de betreffende vergunningaanvragen opgenomen. LNV heeft 6 en 9 overgenomen. Voorwaarde 8 is niet overgenomen, maar is wel verwerkt in nieuwe aanvraagformulieren voor BBD-vergunningen. Voorwaarde 7 is naar aanleiding van een bedenking in het herziene advies van de CBD opgenomen en overgenomen door LNV (zie ook 5.3). Als extra voorschrift neemt LNV in alle aanvragen met uitzondering van de aanvragen voor onderzoek bij wormen (*C. elegans*) op, dat de vergunningaanvrager onverwachte (bij-)effecten, waardoor de gezondheid of het welzijn van de betrokken dieren benadeeld wordt, onverwijld moet melden aan de minister van LNV.

In alle besluiten neemt LNV het voorschrift op dat het bij het onderzoek betrokken personeel op de hoogte moet zijn van de bepalingen rond het onderzoek

4.3 Bedenkingen en beroepschriften

Bedenkingen

In totaal zijn 89 bedenkingen ingebracht door 11 verschillende partijen: AKB, AVS, ADV, b1, b2, b3, b4, DB, NoGen, PDV en RL (tabel 10 en bijlage 5). 16% is mondeling ingebracht op de hoorzittingen en 84% is schriftelijk gedaan. Overigens blijken de mondelinge bedenkingen vaak

weer herhaald te worden in de schriftelijke bedenkingen die na de hoorzittingen worden ingezonden.

Zij die bedenkingen inbrengen zijn dezelfde partijen die ook de hoorzittingen bezoeken (met uitzondering van de burgers b1 en b2 bij aanvraag A002). Zij hebben met name de bescherming van dieren op het oog.

Acht bedenkingen (waarvan er twee gelijk waren) hebben geleid tot aanpassingen of aanvullingen van de CBD-adviezen en de LNV-beschikkingen:

1. LNV heeft in het definitieve besluit voor vergunningaanvraag B002 een lager maximum aantal dieren per jaar aangehouden dan de aanvrager in de vergunningaanvraag aanhield (bedenking waarin ook doel aan de orde was).
2. Ter verduidelijking zijn formuleringen veranderd of aangevuld terwijl de inhoud niet verandert in het CBD-advies voor dossier B002: verduidelijking tekst over toetsbare eenheid en weergave van minderheidsstandpunt in de CBD. LNV heeft deze meegenomen in haar besluit.
3. In voorschrift 2 van LNV is in het definitieve besluit van aanvraag B003 de zinsnede "of het in stand houden van gg-dieren" weggehaald.
4. Het aantal genlijnen is in het definitieve besluit van vergunningaanvraag B004 vermeld.
5. Voor de aanvragen B010 t/m B013 en voor B008 plus B009 werden afzonderlijk bedenkingen ingebracht dat er geen voorwaarden werden gesteld aan het ter beschikking stellen van de gegenereerde transgene muizen aan derden. De perioden van afhandeling van deze vergunningen overlappen elkaar. Een extra voorwaarde werd daarop in het CBD-advies en het LNV-besluit opgenomen: een meldplicht aan de vergunningverlener.
6. Een bedenking met betrekking tot het substantieel belang heeft voor vergunningaanvraag B009 geleid tot een minderheidsstandpunt in het advies van de CBD. LNV heeft het meerderheidsstandpunt gevolgd. Wel is in het definitieve besluit het minderheidsstandpunt opgenomen.

In de bedenkingen komen de onderwerpen alternatieven, doel en gezondheid en welzijn veelvuldig aan de orde. De aard van de bedenkingen verschuift in de loop van de tijd meer van bedenkingen op inhoudelijke aspecten naar bedenkingen op de afweging van de CBD tussen de verschillende criteria. Het gaat daarbij om de afweging van het wetenschappelijke en maatschappelijke belang tegenover de aantasting van de integriteit en de gezondheid en het welzijn van het dier (zie tabel 10).

Uit de gegevens is te halen dat veel vragen ook van algemene aard zijn. Door andere ethische normen komen de indieners van deze bedenkingen tot een ander resultaat in hun afweging. Een indicatie daarvoor is te vinden in de bedenkingen die zijn ingebracht tegen de verleende vergunningen waarbij het CBD-advies een minderheidsstandpunt bevatte. De indieners van deze bedenkingen vonden dat de juiste afweging in het minderheidsstandpunt werd verwoord. Bovendien zou bij een verdeeld advies het "nee, tenzij"-principe de voorrang moeten krijgen. Volgens LNV zou daarmee echter elk CBD-lid een vetorecht krijgen.

Beroepschriften

Burger b4 en AVS in samenwerking met PDV hebben voor zes respectievelijk vijf onderwerpen beroep aangetekend tegen de vergunningverlening voor aanvraag B010. AVS heeft ook een beroepschrift ingediend tegen de verleende vergunningen aan de aanvragers van de dossiers B008 en B009 (tegen elk vier grieven). De beroepschriften zijn nog in behandeling bij het College van beroep voor het bedrijfsleven.

De inhoud van de beroepschriften van deze partijen hebben een duidelijke relatie met de ingebrachte bedenkingen die deze partijen bij de betreffende aanvragen hebben ingediend (bijlage 5).

Achtergrondrapport

Tabel 10 Aard (of code) van de bedenkingen in de verschillende BBD-dossiers en welke partijen ze hebben ingebracht

Aard bedenking	A002	B002	B003	B004	B010	B011	B012	B013	B008	B009	C002	C004
Datum hoorzittingen	geen	18-06-98	18-06-98	06-08-98	11-02-99	11-02-99	11-02-99	11-02-99	18-03-99	18-03-99	22-06-99	22-06-99
Afw. Algemeen									<i>DB, b4 (3x)</i>		b3, AVS, PDV	DB (2x)
Afw. Alternatieven					<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>DB</i>	ADV, DB, NoGen	ADV, DB, NoGen	ADV	ADV(2x), AVS, b3, b4 (2x), PDV
Afw. CBD-Mih.		DB, RL			DB, b4		DB					RL
Afw. Diersoort									DB	DB, AVS	PDV	
Afw. Doel					<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>b4 (2x), DB</i>	DB		DB (2x)
Afw. G&W	b1		AKB³		<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>DB</i>	<i>b4 (3x)</i>		ADV, b4, DB, PDV, RL (2x)	b4, DB
Afw. Gevolgen gm	b2											
Afw. Integriteit	b1											DB
Afw. Moreel	b2								<i>B4</i>			
Alternatieven				DB	DB (2x)	DB (2x)	DB (2x)	DB (2x)	<i>AVS, ADV, NoGen</i>			ADV, b3, DB
Beoordelende inst.									<i>ADV, NoGen</i>			
Doel		DB, DB¹ RL¹	DB, RL	DB⁴	<i>DB, DB</i>	<i>DB, DB</i>	<i>DB, DB</i>	<i>DB, DB</i>	<i>AVS, DB, AVS</i>			PDV
Genen									AVS (2x)			
Gebruik gg-dieren					DB⁵	DB⁵	DB⁵	DB⁵	DB⁵	DB⁶		ADV
G&W		DB (2x), RL	DB, RL		AVS				AVS, DB AVS (2x)	DB	ADV, NoGen	AVS, b3, PDV
Instr. gebruik dieren									<i>ADV, NoGen</i>		<i>ADV</i>	<i>ADV</i>
Integriteit		DB, RL	DB, RL					DB				
Melding effecten									AVS			
Onderzoeksopzet					DB	DB	DB	DB	DB	DB		
Oz.geg. openbaar									AVS			b4
Taalgebruik CBD									<i>B4</i>			
Toetsbare Eenheid (alg)		DB²							b4			
TE Doel				DB								
TE Technieken				b3	DB	DB	DB	DB	AVS			
Vertrouwelijkheid												AVS, b3, PDV

Toelichting: De cursief gedrukte partijen hebben in deze dossiers bedenkingen van algemene aard ingebracht. De dikgedrukte partijen hebben een bedenking ingebracht waarop een aanpassing in de definitieve beschikking ten opzichte van de ontwerpbeschikking heeft plaatsgevonden (zie tekst). De cijfers van de noten corresponderen met de cijfers van de opsomming op de voorgaande bladzijde betreffende de wijzigingen n.a.v. de bedenkingen

4.4 Conclusies

In deze paragraaf staan conclusies waarin ook trends zijn aangegeven in de afhandeling van de BBD-dossiers.

4.4.1 Aantal BBD-aanvragen en afhandeling ervan

1. Van de ingediende 26 BBD-aanvragen zijn er 14 afgehandeld tot 1 oktober 1999. Twee aanvragen werden ingetrokken, waarvan één tussen de momenten dat het CBD-advies werd uitgebracht en de ontwerpbesluiting zou worden opgesteld. Eén aanvraag viel niet onder de vergunningplicht. Nog negen aanvragen zijn in behandeling.
2. Eén aanvraag van Pharming bevatte vertrouwelijke gegevens over het soort eiwit, het aantal muizenlijnen (genconstructen) en de techniek voor het genereren van de dieren. Deze gegevens zijn ook als zodanig vertrouwelijk verwerkt in de beschikkingen.
3. Alle afgehandelde aanvragen zijn positief beoordeeld, zowel door de CBD als door LNV.
4. In zes van de veertien (43%) afgehandelde vergunningaanvragen heeft de CBD een advies met een meerderheids- en een minderheidsstandpunt uitgebracht. In de beschikkingen volgde LNV het meerderheidsstandpunt van de CBD, hoewel wel melding werd gemaakt van het minderheidsstandpunt.
5. In twaalf van de 14 aanvragen moesten door de CBD aanvullende vragen worden gesteld om een advies op te kunnen stellen. De vragen hadden vooral betrekking op de doelstelling (waaronder de opzet van het onderzoek) en op (de aard van de) genconstructen.
6. Twee aanvragen (B005 en B006) zijn op advies van de CBD gesplitst en opnieuw ingediend als vier aanvragen (B010 t/m B013). Daarmee ontstonden toetsbare eenheden voor de CBD.
7. De looptijd van de verleende vergunningen is door de minister van LNV in de beschikkingen op maximaal zes jaar gesteld. Dit is overgenomen uit de adviezen van de CBD, die daarbij de motivatie gebruikt dat zowel de biotechnologie als de ethiek zich verder ontwikkelen.
8. Procedureel zijn de aanvragen volgens de regels afgehandeld. De overschrijding van de proceduretermijn (uiterlijk 6 maanden) varieerde in zeven dossiers van twee tot 28 dagen. De overschrijding van de termijn in dossier B009 bedroeg 28 dagen, mede door de kabinetsproblemen in mei/juni 1999. Indien dit dossier buiten beschouwing blijft, varieerde de overschrijding in de andere zes dossiers van twee tot 8 dagen (gemiddeld 6).
9. Van alle aanvragen is via advertenties in drie dagbladen bekendheid gegeven aan het voornemen tot vergunningverlening (ontwerpbesluit). Daarin werd gewezen op de mogelijkheid voor het bijwonen van een (voorgenomen) hoorzitting en het indienen van bedenkingen. Dat gebeurde zevenmaal. Vijf keer werden aanvragen geclusterd voor een hoorzitting. De eerste twee hoorzittingen gingen niet door vanwege onvoldoende belangstelling: voor de dossiers A002 en de combinatie van A003 en B001. De publiciteit werd na deze twee niet doorgegangene (voorgenomen) hoorzittingen uitgebreid met plaatsing van de advertentie op internet en het toezenden van de advertentie naar belangstellenden.
10. Op de hoorzittingen, gehouden in Den Haag, waren de betrokken vergunningaanvragers vertegenwoordigd.
11. Het aantal partijen per hoorzitting varieerde van drie tot zeven. Drie partijen waren bij alle hoorzittingen aanwezig: de Dierenbescherming, Rechten voor al wat leeft en een burger (b3). De Stichting Proefdiervrij, de Antivivisectie Stichting, Jongeren Milieu Aktief en de Alternatieve Konsumenten Bond waren elk één keer aanwezig.
12. De hoorzittingen werden bezocht door tien verschillende partijen: twee burgers en acht organisaties. Door negen van deze partijen werden bedenkingen ingebracht. Daarnaast hebben bij de afhandeling van het eerste dossier (A002) twee burgers elk twee schriftelijke bedenkingen ingebracht. Deze twee hebben later niet meer van zich laten horen. (zie voor bedenkingen ook de conclusies verderop onder 4.4.7: Bedenkingen en grieven)

4.4.2 Technische gegevens rond het onderzoek in de BBD-aanvragen

1. Bij negen van de 14 afgehandelde aanvragen (64%) ging het om toegepast wetenschappelijk onderzoek. Vier vragen (29%) betroffen fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en één aanvraag (7%) betrof productiegericht onderzoek.

2. Parallel met de aard van het onderzoek (fundamenteel en toegepast wetenschappelijk) werd 93% van de aanvragen ingediend door wetenschappelijke instellingen, vooral academische ziekenhuizen.
3. In twaalf van de 14 aanvragen (86%) wordt de muis als onderzoeksdier gebruikt. De *X. laevis* (klauwkikker) en de *C. elegans* (worm) worden elk in een aanvraag als onderzoeksobject toegepast.
4. De combinatie van ES-celtechnieken en het inbrengen van DNA in (bevruchte) eicellen of embryo's komt in acht van de 14 dossiers voor (57%). In vier van deze dossiers gaat het zelfs om twee vormen van ES-celtechnieken: ES-cellen combineren met diploïde blastocysten en ES-cellen injecteren in tetraploïde blastocysten. In vier aanvragen gaat het om technieken met micro-injectie van DNA, YAC's en/of PAC's in eicellen, geslachtscellen of cytoplasma (29%). In twee aanvragen gaat het alleen om het inbrengen van ES-cellen in blastocysten (14%).
5. Voor zover bekend worden in elf van de 14 aanvragen biotechnologische handelingen verricht met soorteigen genconstructen. Dat gaat in negen dossiers samen met soortvreemde en/of humane genconstructen. In drie dossiers worden alleen soortvreemde en/of humaan-identieke genconstructen gebruikt. In elf aanvragen worden ook weefsel-specifieke promotoren toegepast.
6. De herkomst van de genconstructen blijkt geen rol te spelen. De aard van de constructen is bepalend voor de gevolgen op de integriteit en de gezondheid en het welzijn van de dieren en daarmee cruciaal voor de afweging voor de aanvaardbaarheid van de biotechnologische handeling. In aanvraag C002 merkt de CBD wel op dat het inbouwen van een YAC substantieel is, maar daaraan worden geen gevolgen verbonden.
7. Op grond van bedenkingen heeft de CBD in haar herziene advies voor de dossiers B010 t/m B013, B009 en B008 een voorwaarde opgenomen voor een meldplicht aan de vergunningverlener indien de gegenereerde transgene proefdieren ter beschikking worden gesteld aan derden. LNV heeft die voorwaarde als voorschrift overgenomen.

4.4.3 Doel onderzoek en alternatieven

1. Het onderzoek in alle BBD-aanvragen vindt plaats in het kader van de volksgezondheid. Het onderzoek richt zich in vijf van de tien aanvragen op kanker: algemeen (B010 t/m B013) en huidkanker (A003). Daarnaast zijn erfelijke of aangeboren aandoeningen rond hart en bloedvaten (B002 en B003), neurologische aandoeningen (B001 en C002) en degeneratie van hart, hersenen en lever (A002) en fysiologie en pathologie van lever en darmen aan de orde (B004). Het productiegerichte onderzoek in aanvraag C004 heeft tot doel bepaalde bioactieve eiwitten te produceren als medicijn tegen ziekten die op dit moment niet of zeer moeilijk zijn te behandelen.
2. Met betrekking tot het gebruik van de muis als modeldier in het biotechnologische onderzoek in de aanvragen B010, B012 en B013 plaatst de CBD een kanttekening: zij is niet overtuigd dat er succesvolle therapieën komen, omdat de muis niet in alle opzichten een goed modeldier is dat je daarop blindelings kunt vertrouwen.
3. De CBD plaatst een kanttekening bij de medefinanciering van het onderzoek betreffende de aanvragen B010 t/m B013 door de farmaceutische industrie. Zij zou het betreuren dat daardoor de onderzoekgegevens niet algemeen beschikbaar komen. Daarom is een extra voorwaarde in de adviezen van deze aanvragen opgenomen: het verloop van de gezondheid en het welzijn van de dieren en de bereikte resultaten van het onderzoek en de betekenis ervan moeten worden geëvalueerd en ter beschikking worden gesteld aan de vergunningverlener. LNV heeft deze voorwaarde niet overgenomen. Zij wil voor dit aspect aandacht vragen in de aanvraagformulieren.
4. Op één BBD-aanvraag, niet vallend onder de 14 afgehandelde aanvragen, heeft de CBD een negatief advies uitgebracht, waarop de aanvrager de vergunningaanvraag heeft ingetrokken (C003). De inhoudelijke overweging van de meerderheid van de CBD was dat er reële alternatieven (in onderzoek) waren voor de productie van monoklonale antilichamen in de melk van runderen.
5. In het onderzoek met muizen om te komen tot productie van medicinale stoffen in de melk van runderen (C004), vond een minderheid van de CBD het onderzoek niet waardevol genoeg. De meerderheid beschouwt de productie van dit eiwit als een "model".
6. Uit een reactie op een bedenking geeft de CBD aan dat bij de beoordeling van een alternatief ook de productiekosten van het alternatief meewegen om werkelijk te kunnen spreken van een alternatief.

4.4.4 Toetsbare eenheid

1. De combinatie van biotechnologische handelingen waarbij DNA wordt ingebracht in het dierlijk genoom en ES-celtechnieken worden toegepast zijn evenals bij de TVR-aanvragen beschouwd als een toetsbare eenheid vanwege samenhang in specifieke doelstelling, vergelijkbaar oordeel over alternatieven en vergelijkbare te verwachten gevolgen voor gezondheid en welzijn van de dieren.
2. Binnen de ES-technieken neemt de techniek van het inbrengen van ES-cellen in tetraploïde blastocysten (in plaats van diploïde blastocysten) een aparte plaats in. De CBD beoordeelt deze techniek als een techniek waarbij sprake is van parasitisme: de ES-cel groeit uit ten koste van de uitgroeiende tetraploïde blastocyst (een embryo). In natuurlijke omstandigheden worden minder levensvatbare embryo's ook door het lichaam geresorbeerd. Bovendien heeft deze techniek voordelen ten opzichte van de gangbare ES-celtechnieken (diploïde blastocysten), omdat er minder "tussen"-dieren nodig zijn (vier tot vijf per lijn). "Tussen"-dieren ondervinden echter vrijwel geen ongerief, mede omdat hen een kort leven is beschoren.
3. Verschillende doelstellingen binnen een aanvraag kunnen een toetsbare eenheid zijn als er vanuit de werking van de te onderzoeken genen samenhang is, dan wel (bij doelstellingen op korte en lange termijn) in elkaars verlengde liggen (aanvraag B004).
4. Onderzoek met een veelheid aan aspecten betreffende ziekte die algemeen werd geduid (kanker in dit geval) waarin fundamenteel en toegepast onderzoek door elkaar liep werd niet als een toetsbare eenheid gezien, ook al was er sprake van dezelfde biotechnologische handelingen met betrekking tot de verschillende aspecten. Om deze reden zijn de aanvragen B005 en B006 op verzoek van de CBD door de aanvrager gesplitst en opnieuw ingediend onder vier dossiernummers: B010 t/m B013.

4.4.5 Overwegingen rond integriteit

1. Het modificeren van het genoom met genconstructen van soorteigen, soortvreemde dieren en van humane oorsprong en het uitschakelen van een gen in het genoom worden door de CBD altijd aangemerkt als een aantasting van de genotypische integriteit.
2. Aantasting van de fenotypische integriteit geldt in 13 van de 14 dossiers. Alleen in het productiegerichte onderzoek (C004) wordt de fenotypische integriteit niet geschaad.
3. In negen van de 14 vergunningaanvragen is kan een matig tot ernstige aantasting van het gedrag, het uiterlijk en/of de zelfredzaamheid optreden door het ontstaan van kanker (A003, B010 t/m B013), neurologische aandoeningen (B001 en C002) en hartfalen (B002 en B003).
4. De CBD duidt aantasting van de embryonale ontwikkeling als aantasting van de integriteit.
5. De CBD heeft in de adviezen van alle aanvragen het wetenschappelijk en maatschappelijk belang zwaarder laten wegen dan de aantasting van de genotypische integriteit, de fenotypische integriteit en/of de embryonale ontwikkeling. LNV heeft die weging in haar besluiten overgenomen.
6. In de bedenkingen en in de gegevens van de media komt naar voren dat het begrip "integriteit" een moeilijk te interpreteren begrip is. De CBD geeft met betrekking tot de integriteit aan dat er in de maatschappij consensus is over de beschermwaardigheid en respect voor de eigen waarde van het dier en dat de levensbeschouwelijke uitgangspunten daarbij verschillend kunnen zijn (als reactie op een bedenking).
7. Met betrekking tot respect voor alle leven schrijft de CBD in haar reactie op een bedenking dat bij respect voor alle leven niet het opofferen van dierlijk leven past, dat door het betreffende fundamentele onderzoek levensbedreigende aandoeningen (bij mensen) kunnen worden voorkomen dan wel genezen.

4.4.6 Overwegingen rond gezondheid en welzijn

1. Aantasting van de fenotypische integriteit heeft geen éénduidige relatie met aantasting van de gezondheid en het welzijn. Bij verstoring van het gedrag en/of de zelfredzaamheid lijkt er wel vaker een relatie dan bij verstoring van het uiterlijk.
2. In elf van de 14 aanvragen wordt voor (een deel van) de dieren matig tot ernstig ongerief verwacht.
3. Evenals in de TVR-aanvragen heeft de CBD in haar adviezen de voorwaarde opgenomen dat dieren bij ernstig ongerief worden gedood. Op grond van een bedenking rond de aanvragen B010 t/m B013 geeft de CBD sindsdien expliciet in deze voorwaarde aan dat het doden in

- principe binnen 24 uren moet gebeuren, hoewel dat al wel bekend was vanuit de TVR-aanvragen. LNV heeft in haar voorschrift staan dat dit "onverwijld" moet gebeuren.
4. In de laatst afgehandelde vergunningaanvraag (C004) geeft de CBD aan dat de dieren bij "meer dan gering" ongerief (in plaats van "ernstig") moeten worden gedood. LNV heeft dat zo overgenomen.
 5. In de vergunningaanvraag waar sprake is van (mede)financiering door de farmaceutische industrie is de voorwaarde opgenomen dat openbaarheid van de resultaten met betrekking tot het verloop van de gezondheid en het welzijn van de dieren gedurende het onderzoek nodig is (zie ook conclusie 3 onder "doel onderzoek").
 6. Uit de reacties van de CBD op bedenkingen (aanvragen B002 en B010 t/m B013) betreffende onvoorspelbaarheden in de aantasting van de gezondheid en het welzijn van de dieren (en de fenotypische integriteit) blijkt dat twee verschillende soorten van verwachtingen worden beoordeeld: verwachte en niet-voorzien effecten. De verwachte effecten worden zo goed mogelijk ingeschat door de onderzoekers en de CBD. De niet-voorzien effecten kunnen niet van tevoren worden beschreven. Daartoe is het bijhouden van een welzijnsdagboek nodig. Onvoorzien effecten moeten volgens een voorschrift van LNV ook worden gemeld.

4.4.7 Bedenkingen en grieven

1. Elf partijen (vier burgers en zeven organisaties) dienden 89 bedenkingen in. 16% kwam mondeling binnen via de hoorzittingen en 84% werd schriftelijk ingediend. Al deze partijen hebben tot doel het dier te beschermen. De bedenkingen zijn door de CBD becommentarieerd en door LNV verwerkt in de definitieve beschikkingen.
2. Met betrekking tot de aard van de bedenkingen kan worden gesteld dat bij benadering de helft van de bedenkingen te maken heeft met de wijze van afwegen in de CBD-adviezen (en daarmee in de LNV-besluiten). In de strekking van die bedenkingen zit veel herhaling; deze bedenkingen verschillen onderling door nuances of accenten.
3. Acht (van de 89) bedenkingen hebben geleid tot een aanpassing in het advies van de CBD en/of de beschikking van LNV. Vier bedenkingen betreffen verbeteringen van de tekst (voor één dossier (B002) op grond van twee bedenkingen in het CBD-advies en voor twee dossiers (B003 en B004) in het definitieve LNV-besluit). Voor vier bedenkingen zijn de aanpassingen wezenlijk, hoewel de waardering niet veranderde. De CBD heeft in haar herziene adviezen voor de dossiers B010 t/m B013 en B008 en B009 een extra voorwaarde laten opnemen (zie conclusie 7 onder "Technische gegevens."), die LNV ook heeft overgenomen in haar beschikkingen. Twee bedenkingen (met dezelfde inhoud) gaven de CBD aanleiding opnieuw een afweging te maken in dossier B009; daarbij ontstond een minderheidsstandpunt (met een negatief advies). LNV volgde het meerderheidsstandpunt. Eén bedenking gaf LNV aanleiding het maximale aantal dieren specifiek aan te geven (B002).
4. In de loop van de tijd neemt het aandeel bedenkingen toe dat betrekking heeft op de afwegingen die worden gemaakt in de adviezen en de beschikkingen. Daarmee houdt ook het grote aantal bedenkingen met een algemene strekking verband. Daar komt bij dat de CBD in haar reactie op de ingebrachte bedenkingen in de loop van de tijd vaker moet opmerken dat een bedenking met die strekking al eerder aan de orde is geweest.
5. Tegen drie verleende vergunningen (B010, B009 en B008) zijn door drie partijen beroepschriften met in totaal 19 grieven ingediend (b4, AVS in samenwerking met PDV en AVS afzonderlijk). De grieven hadden duidelijk verband met de ingediende bedenkingen van deze partijen. Het beroep van deze partijen is nog in behandeling.

5 Wijzigingen op verleende vergunningen

Vergunninghouders kunnen op een verleende vergunning een wijziging aanvragen. Een wijziging die de essentie raakt van de vergunning (de "grotere" wijziging) valt in de uitgebreide openbare voorbereidingsprocedure. Dat is niet het geval met een wijziging van geringe aard, die niet de essentie van de verleende vergunning raakt. Bij de laatste wordt de CBD dan ook niet gehoord. De Regeling vergunning biotechnologie geeft daartoe nadere voorwaarden (artikelen 4 en 6).

5.1 Beschrijving aangevraagde wijzigingen

Voor onderzoeken in drie dossiers waarop in het kader van de TVR vergunningen werden verleend, zijn vier verzoeken ingediend voor wijzigingen van geringe aard (tabel 11). Voor TVR-dossier 21 werden twee verzoeken voor wijzigingen van geringe aard ingediend.

Voor TVR-dossier 43 is een grotere wijziging aangevraagd vanwege het gebruik van een andere diersoort in het onderzoek. Daarbij moest dan ook de uitgebreide procedure worden gevolgd.

Tabel 11 Dossiers waarin vergunning voor grotere wijzigingen en wijzigingen van geringe aard zijn aangevraagd

Dossier	Datum aanvraag	Datum besluit	Omschrijving
<i>Wijzigingen van geringe aard:</i>			
TVR 21	10-03-98	08-04-98	Voor gebruik vier genconstructen (van zelfde en andere diersoort en humaan), waarbij aantallen proefdieren niet veranderen. Positief besluit.
	21-10-98	27-10-98	Voor gebruik vijf genconstructen (van zelfde en andere diersoort en humaan), waarbij aantallen proefdieren niet veranderen. Positief besluit.
TVR 37	28-07-98	18-08-98	Voor twee humane genconstructen en 300 extra dieren (muizen). Na opvragen aanvullende informatie positief besluit uitgebracht.
TVR 23	08-01-99	08-02-99	Voor twee humane genconstructen en 150 extra proefdieren (ratten). Positief besluit.
<i>Grotere wijziging:</i>			
TVR 43	07-04-99	16-08-99	Voor andere kikkersoort (<i>Xenopus tropicalis</i> i.p.v. <i>X. laevis</i>), waarbij aantallen proefdieren niet veranderen. CBD-advies gevraagd. Op 30 juni 1999 ontwerpbesluit en kort daarna gepubliceerd. Daarop is bedenking van PDV gekomen: geen toetsbare eenheid door andere kikkersoort; daarom is het nieuw onderzoek. CBD acht echter kikkersoorten vergelijkbaar (niet gelijk) en adviseert positief. Positief definitief besluit.

5.2 Conclusies

Uit de gegevens voor wijzigingen in verleende vergunningen zijn deze conclusies te trekken:

1. Vier aanvragen voor wijzigingen van geringe aard werden ingediend. Het ging om aanvragen voor aanvullende genconstructen en om verhoging van het aantal proefdieren.
2. Eén aanvraag betrof een grotere wijziging. Die is behandeld volgens de uitgebreide openbare voorbereidingsprocedure. De CBD stelde dat in dit onderzoek het gebruik van een andere kikkersoort (*Xenopus tropicalis*) naast de reeds in het onderzoek opgenomen soort (*Xenopus laevis*) een toetsbare eenheid bleef. Hoewel beide diersoorten niet gelijk zijn, zijn ze vergelijkbaar wat betreft de gevolgen voor de integriteit en voor de gezondheid en het welzijn van de dieren.
3. Procedureel gezien zijn de aanvragen binnen de gestelde termijnen en voorwaarden uit de Regeling vergunning biotechnologie bij dieren dan wel het BBD behandeld en afgewerkt. Op de aanvragen werd positief beschikt.

6 Uit pers en media

In dit hoofdstuk staan de publieke houding(en) en mening(en) centraal gedurende de beginperiode, dat wil zeggen in 1996/1997, en de periode daaropvolgend tot in de zomer van 1999. Daarbij wordt de vraag gesteld of er in de pers en de media een link is te leggen met de vergunningaanvragen in het kader van het BBD. Tevens worden enkele algemene ontwikkelingen aan de hand van de betreffende onderzoeken beschreven.

6.1 Publieke houding/mening in de beginsituatie

De beginsituatie van het BBD wordt gevormd door de periode waarin dit Besluit tot stand kwam en de periode dat de TVR-aanvragen werden afgehandeld door het ministerie van LNV. Deze periode behelst globaal het tijdvak een jaar voor het inwerking treden van het BBD tot eind 1997 toen de TVR-aanvragen grotendeels waren afgehandeld. Vier bronnen zijn gebruikt om een beeld te krijgen van houdingen en meningen in de maatschappij, in chronologische volgorde: het rapport van de EC "Biotechnology in the Public Sphere" (1998), de Knipselkranten in de periode maart 1996 tot en met december 1997 en het SWOKA-rapport "Maatschappelijke acceptatie van genetische modificatie bij dieren" (september 1998).

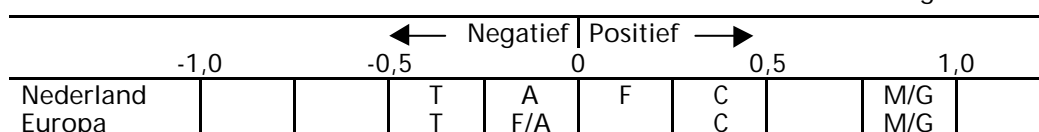
6.1.1 Gegevens van wetenschappelijk onderzoek in 1996 en 1997

Eurobarometer 1996

De Europese Commissie liet in 1996 voor de derde keer een onderzoek uitvoeren naar de percepties in de maatschappij betreffende moderne biotechnologie: de "Eurobarometer". Deze Eurobarometer 46.1 werd uitgevoerd in de 15 lidstaten van de EU. Ook werd het onderzoek uitgevoerd in Noorwegen en Zwitserland. In 1998 werd het rapport gepubliceerd.

Uit de EC-studie komt naar voren dat de Nederlandse burgers in 1996 iets optimistischer zijn ten aanzien van het gebruik van de techniek in het algemeen en de biotechnologie in het bijzonder dan de Europese burgers (schema 1). Met betrekking tot de techniek in het algemeen is 76,6% van de Nederlanders optimistisch voor het gebruik van de techniek; voor biotechnologie is dat 49,5%. Voor de Europese burgers is dat respectievelijk 69,4 en 47,5%. Het optimisme voor de techniek is aanzienlijk groter dan voor de biotechnologie. In Nederland is dat verschil nog groter dan in de Europese Unie. In vergelijking met de Beursbarometer van 1991 en 1993 blijkt het optimisme in de vooruitgang van de techniek meer te zijn toegenomen dan die in biotechnologie. Die van biotechnologie laat door de jaren heen een lichte daling zien binnen de EU; binnen Nederland is die ongeveer gelijk gebleven.

Schema 1. Aanvaardbaarheid van zes vormen van moderne biotechnologie



A = transgene dieren; F = voedsel; C = gewassen; G = genoom testen; M = medicijnen; T = xenotransplantatie

Bron: Eurobarometer 46.1

De houding van de burgers in Nederland en Europa ten opzichte van genetische modificatie bij dieren is op drie aspecten weer te geven: ten opzichte van de productie van medicijnen en vaccins, ten opzichte van onderzoek bij transgene dieren en ten opzichte van xenotransplantatie. In de Eurobarometer (van 1996). In het volgende overzicht is daarin ook de houding ten opzichte van genetische modificatie in voedsel en gewassen betrokken. De aanvaardbaarheid van transgene dieren en met name van xenotransplantatie is negatief op de gebruikte schaal. Die van genetisch gemodificeerde organismen (inclusief dieren) voor de productie van medicijnen is positief.

SWOKA-rapport 1998

In september 1998 verscheen het door SWOKA verrichte onderzoek naar de maatschappelijke acceptatie van genetische modificatie bij dieren in Nederland. Dit onderzoek werd uitgevoerd in opdracht van de ministeries van EZ en van LNV.

Het onderzoek vond plaats rond 1 januari 1998. De volgende tabel (tabel 12) geeft een beeld van de mate van acceptatie van genetische modificatie bij dieren. Daarin is ook de vergelijking met genetische modificatie bij planten en een verdere verbijzondering van genetische modificatie bij dieren meegenomen.

Tabel 12 Acceptatie-oordeel van genetische modificatie volgens schaal van 1 t/m 7¹ en verdeling van schaalscore

Omschrijving	Gemiddelde score	Verdeling (%)				
		1 en 2	3	4	5	6 en 7
Toepassingen bij planten, bacteriën of schimmels:						
Productie van medicijnen	5,8	8	4	6	9	73
Productie van voedsel	4,5	26	7	11	12	44
Productie van cosmetica	3,3	53	4	6	10	27
Toepassingen bij dieren:						
Productie van medicijnen	4,4	24	7	13	20	36
Productie van voedsel	2,1	72	10	7	8	3
Productie van cosmetica	1,3	94	3	2	1	0
Specifieke toepassingen bij dieren						
Muizen: kankeronderzoek t.b.v. de mens	4,2	32	5	11	9	43
Koe 1: productie van lactoferrine via melk	4,1	35	4	9	14	38
Konijn: productie van medicijn in melk tegen ziekte van Pompe	4,1	32	6	9	13	40
Schaap: productie van bloedstollings-eiwitten in melk	3,7	40	8	11	12	29
Koe 2: productie in melk van collageen voor brandwonden en botbreuken	3,7	41	7	10	9	33
Varken: xenotransplantatie	3,3	50	6	11	10	23
Koe 4: productie van lactose-vrije melk	2,8	59	6	7	10	18
Kip: productie van vrouwelijke nakomelingen	2,3	71	6	5	6	12
Zalm: snelgroeiend voor vleesproductie	1,7	84	4	4	3	5
Koe 3: productie in melk van collageen tegen rimpels in huid van mens	1,6	86	5	3	2	4

1) schaal: 1 (= zeer onacceptabel) t/m 7 (=zeer acceptabel)

Bron: SWOKA-onderzoek (1998) i.o.v. Ministeries van EZ en LNV

De factoren die invloed hebben op het acceptatie-oordeel zijn persoonsgebonden en afhankelijk van de toepassing.

De persoonsgebonden factoren zijn:

- geslacht;
- leeftijd;
- opleiding;
- lid dierenbeschermingsorganisatie;
- contact met gezondheidszorg;
- levenshouding;
- vertrouwen in wetgeving.

De aan de toepassing gerelateerde factoren zijn:

- nut;
- werkzaamheid product;
- dierenleed;
- waarde dier;
- grootte doelgroep;
- ontwikkeling in de hand;
- onbekende risico's;
- goedkoper;
- bestaan alternatieven.

6.1.2 Gegevens uit kranten in 1996 en 1997

De knipselkranten van het ministerie van LNV in de periode maart 1996 tot en met december 1997 zijn voor de beginsituatie geïnventariseerd op artikelen over biotechnologie bij dieren. Dit is de periode waarin de besluitvorming van het BBD heeft plaatsgevonden en waarin de TVR-aanvragen zijn behandeld. Daarbij is op de website van LNV (LNVWEB) in de knipselkranten gezocht op vier onderwerpen: "biotechnologie AND dieren", "genetische manipulatie AND dieren", "transgene dieren" en "genetische modificatie AND dieren" (in deze volgorde wat betreft de kwantiteit van de resultaten). De oogst was als volgt:

- in 1996 74 artikelen;
- in 1997 24 artikelen.

Bij het doornemen van deze artikelen is een relatie gezocht met de (onderwerpen in de) TVR-dossiers. In 20% van deze artikelen is een zwakke, niet directe link te leggen. Hierop wordt daarom verder niet ingegaan.

6.2 Publieke houding/mening in 1998/eerste helft 1999

Voor een inventarisatie van de houding c.q. de mening van het publiek is gebruik gemaakt van:

- "Publiek en genetische manipulatie 1998: meningsvorming en informatievoorziening", een studie van de Universiteit Twente (Koopman e.a.), aspect 62;
- de gegevens die het Rathenau Instituut heeft verzameld rond het door georganiseerde maatschappelijke debat over kloneren;
- de knipselkranten op LNVWEB over periode 1998 tot 1 juni 1999.

6.2.1 Gegevens van wetenschappelijk onderzoek

Studie naar meningsvorming en informatievoorziening

Koopman e.a. van de Universiteit van Twente hebben in het voorjaar van 1998 onderzoek gedaan naar de meningsvorming en informatievoorziening van het publiek in Nederland over genetische manipulatie (zo in het onderzoek genoemd). Aan 1250 personen/huishoudens is een lijst met vragen toegestuurd. 291 ingevulde formulieren kwamen terug; dat is een respons van 23,5%. Uit de ingevulde vragenlijsten werd het volgende herleid:

1. De verdeling van de respondenten over socio-demografische kenmerken (geslacht, leeftijd, politiek voorkeur, religie en opleiding) vormen een redelijke weerspiegeling van die in de maatschappij. Voor geslacht, leeftijd en opleiding is de weerspiegeling minder goed.
2. Weinig mensen zijn actief met genetische manipulatie bezig.
3. 67% vindt dat de overheid veel invloed heeft bij de besluitvorming op beslissingen over genetische manipulatie. 90% vindt echter dat deze ook groot zou moeten zijn.
4. De informatievoorziening door de overheid beoordeelt men als onvoldoende. Daarbij moet de kanttekening worden gemaakt dat veel respondenten waarschijnlijk niet de link leggen met de informatievoorziening door de Stichting WeTeN, die voor een zeer groot deel financieel afhankelijk is van de overheid.
5. De invloed van het publiek wordt onvoldoende gevonden.

6. 90% vindt dat wetenschappelijke organisaties een grote invloed hebben. 65% wil dat dit ook zo blijft. Daarentegen vindt 76% dat de invloed van het bedrijfsleven hoog is, terwijl 74% vindt dat die weinig tot geen invloed zouden moeten hebben.
7. 90% van de respondenten vindt dat het bedrijfsleven onvoldoende informatie levert.
8. De media leveren de meeste informatie. Hoewel men wel van mening is dat de invloed van de media op de besluitvorming minder zou moeten zijn, is men zeer tevreden over de hoeveelheid informatie door de media.
9. Wat betreft genetisch gemanipuleerd voedsel is men in meerderheid niet tegen, hoewel de overheid waken voor de veiligheid ervan.
10. Wat betreft de genetische manipulatie van dieren:
 - meent 21% dat dit volstrekt onaanvaardbaar is;
 - is 50% het eens met de stelling dat erfelijke eigenschappen van dieren nooit door de mens mogen worden veranderd (32% is het ermee oneens);
 - grote groepen spreken zich uit tegen commerciële toepassingen van aanpassingen van de erfelijke eigenschappen van koeien (77%), tegen het kloneren van dieren voor humane medische toepassingen (57%) en tegen aantasting van het welzijn van de dieren voor de "genetische dadendrang" van de mens (83%);
 - grote groepen zijn positief als het gaat om medische toepassingen waarbij er voordeel is voor de mens (51% van de mensen met een hoge opleiding tegenover 34% die er negatief tegenover staan en voor mannen is dat respectievelijk 48% en 36%);
 - Leden van (kritische) maatschappelijke organisaties, vrouwen en personen met een lager of gemiddeld opleidingsniveau staan er negatiever tegenover.
11. Wat betreft genetische manipulatie in relatie tot de mens:
 - vindt bijna 79% dat het onderzoek naar de verschillende functies van het menselijk DNA moet doorgaan (bijna 13% is daar tegen);
 - meent ruim 58% dat het veranderen van genetische eigenschappen van mensen is geoorloofd om bepaalde ziekten te voorkomen (27% vindt dat dit niet is geoorloofd);
 - ruim 89% vindt dat kloneren van mensen verboden moet worden (8% is het daarmee niet eens); als het om kloneren gaat om voor kinderloze echtparen het krijgen van kinderen mogelijk te maken is bijna 74% daarop tegen (ruim 15% is voor).

Meningen in de maatschappij over kloneren (onderzoek Rathenau Instituut)

In opdracht van de minister van VWS en met steun van de minister van LNV heeft het Rathenau Instituut in de periode maart 1998 tot juni 1999 onderzoek gedaan naar de meningen over kloneren in de maatschappij. Daartoe heeft het Rathenau Instituut een veldonderzoek onder de bevolking en maatschappelijke debatten georganiseerd en daarnaast is een burgerpanel samengesteld waarbinnen een jaar lang is gediscussieerd over kloneren.

De resultaten van het veldonderzoek (eind maart 1999) over kloneren zijn:

1. Wat betreft de acceptatie van kloneren biedt tabel 13 de belangrijkste resultaten.

Tabel 13 Acceptatie van kloneren bij verschillende toepassingen

Toepassing	ja, altijd (%)	ja, soms ¹ (%)	nee (%)	weet niet (%)
1. Voor de ontwikkeling en productie van medicijnen voor mensen	14	43	15	27
2. Voor de ontwikkeling van medische toepassingen zoals orgaantransplantatie	15	38	18	28
3. In situaties dat mensen nu zelf geen kinderen kunnen krijgen	6	28	37	29
4. Voor productieverhoging en kwaliteitsverbetering in de veeteelt	3	33	41	23

- 1) bij toepassing 1 en 2 alleen voor ernstige ziektebeelden; bij 3 en 4 alleen onder bepaalde omstandigheden.

(vervolg resultaten)

2. 17% van de geënquêteerden heeft nooit van kloneren gehoord en 83% heeft er enig idee van.
3. 80% heeft afgelopen jaar wel iets gezien, gehoord of gelezen over kloneren, vooral via televisie en dagbladen. Minder dan 1% nam het afgelopen jaar actief deel aan een discussie over kloneren.

4. 46% zou meer willen weten over het onderwerp, 26% zou er over willen praten met anderen en 15% vindt discussies over toepassingen van kloneren heel interessant. 55% zou zeker of waarschijnlijk naar een televisieprogramma over kloneren kijken.
5. Van een maatschappelijke discussie verwacht 56% dat het een goede voorlichting oplevert en 51% dat het bewust maakt van het onderwerp, 48% dat het leidt tot goed- of afkeuren van de ontwikkelingen en 46% dat het leidt tot het laten krijgen van een mening over het onderwerp.
6. Betrouwbare voorlichting wordt vooral verwacht van wetenschappelijke voorlichtingsinstituten, de landelijke overheid, de medische wereld en onafhankelijke instanties. 65% wordt over dit onderwerp het liefst geïnformeerd via de televisie; daarnaast worden ook kranten (31%) en folders of brochures (29) genoemd.
7. 14% staat positief tegenover de huidige ontwikkelingen rond kloneren, maar ruim een derde oordeelt er negatief over; 25% kan het niet schelen, en 7% heeft helemaal geen mening.

Aan het maatschappelijk debat verbindt het Rathenau Instituut de volgende conclusies en aanbevelingen:

1. Er bestaan diepgewortelde en breed gedragen bezwaren tegen kloneren en zijn algemeenheid. Deze bezwaren dienen duidelijk en herkenbaar te worden betrokken bij de besluitvorming rond kloneren.
2. Het is van belang om bij de oordeelsvorming over kloneren internationale aspecten te betrekken evenals verschuivingen die door de nieuwe mogelijkheden in de afwegingen kunnen optreden.
3. Een geïsoleerd oordeel over kloneren als zodanig is nauwelijks mogelijk. De oordeelsvorming dient plaats te vinden in de bredere context waarin het kloneren wordt toegepast.
4. Gezien de zorg die de ontwikkelingen van kloneren oproept, bestaat er een breed gedeelde behoefte aan regulering van deze wetenschappelijke ontwikkelingen door overheden. Internationale afstemming is daarbij nadrukkelijk gewenst.
5. Bij de beoordeling van concrete toepassingen van kloneren zal het "nut" in een brede maatschappelijke context beoordeeld moeten worden, zoals de voorwaarden en omstandigheden waaronder ze worden toegepast en de effecten ervan op langere termijn.
6. Een verbod op het kloneren van individuen is onomstreden. Het gebruik van de kloneringstechniek bij menselijk materiaal voor transplantatiedoeleinden wordt door velen relatief positief bejegend. In het debat kwam echter wel naar voren dat het van groot belang is andere mogelijkheden te verkennen om aan stamcellen te komen dan het gebruiken van embryo's.
7. De inzet van kloneren bij dieren voor de productie van medicijnen blijkt in het debat de minste weerstand op te roepen. Experimenten in deze richting worden terecht getoetst aan het in de wetgeving vastgelegde "nee, tenzij"-principe. Dat principe zou ook op Europees niveau ingezet kunnen worden.
8. Eventuele toepassingen van kloneren in de veeteelt zullen in combinatie met andere biotechnologie welhaast onvermijdelijk leiden tot verdere schaalvergroting. Het is van belang erop toe te zien dat biotechnologische ontwikkelingen in de veeteelt de tendensen tot afname van biodiversiteit niet versterken.

Het burgerpanel (20 personen) heeft de volgende standpunten opgeleverd (verkort weergegeven):

1. Met betrekking tot kloneren bij dieren:
 - Bij iedere ontwikkeling moet het belang van de mens en het leed dat het dier ondergaat worden afgewogen.
 - Schending van de integriteit mag niet onaanvaardbaar zijn; zoveel mogelijk respect.
 - Het medische voordeel van kloneren moet duidelijk en in mondiaal perspectief geplaatst zijn.
 - Alternatieven worden te weinig meegenomen in de maatschappelijke discussie.
 - De bewijslast voor de toelaatbaarheid ligt bij de onderzoekers en daarom wordt gepleit voor het "nee, tenzij"-beleid.
 - Emotionele argumenten moeten een rol spelen bij de rationele afweging over de toelaatbaarheid van kloneren.
 - Het onderzoeken van de intuïtieve afkeer van kloneren bij dieren heeft opgeleverd dat het door genetische modificatie overschrijden van grenzen in de natuur en de schijnbare oncontroleerbaarheid van wetenschappelijke ontwikkelingen belangrijke zorgen zijn.

- Met kloneren en genetische modificatie worden natuurlijke grenzen overschreden. Dat brengt risico's met zich mee. In relatie tot het aangebrachte leed bij dieren moet kloneren bij dieren worden ontmoedigd.
2. Met betrekking tot kloneren bij mensen:
- Op één na zijn alle panelleden tegen kloneren van mensen. Een kloonmens zou te zware problemen hebben over zijn identiteit en de technische risico's zijn te groot om dergelijke experimenten met mensen te doen.
 - onderzoek van de identiteitsontwikkeling bij eeneiige meerlingen kan belangrijke informatie opleveren voor de discussie over kloneren.
 - Ongewild kinderloze echtparen zijn wellicht meer geholpen met het leren omgaan van hun (kinderloze) leven dan met de verre toekomstverwachting van een kloonkind.
 - Een verbod op het creëren van kloonembryo's is een logisch gevolg van de Nederlandse wetgeving dat het creëren van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek verbiedt.
 - Niet-reproductief kloneren is minder bezwaarlijk dan reproductief kloneren.
 - Kloneringstechnieken voor het maken van transplantaten kan mits de huidige praktijk van transplantatie geen mogelijkheden meer biedt en alleen de stamcellen van geboren individuen worden gebruikt (en niet van embryo's en foetussen).
 - Eugenetica (bij kloneren in combinatie met genetische modificatie) zonder medische gronden is onbespreekbaar.
 - De discussiewijze over kloneringstechnieken draagt er toe bij dat men zich eenzijdig richt op het voorkomen en genezen van ziekten en men zich weinig richt op het leren omgaan met gebreken.
 - Het toepassen van kloneringstechnieken bij mensen kan het mensbeeld waarbij gelijkwaardigheid in fysiek en sociaal opzicht een rol spelen, ernstig verstoren.
 - De gevolgen van het kloneren bij mensen zouden niet alleen natuurwetenschappelijk maar ook psychologisch en sociaal-cultureel moeten worden onderzocht.
 - Het kloneren van mensen moet zwaar worden ontmoedigd vanwege reëel te verwachten risico's.
3. Het volgende advies is aan de politiek gegeven:
- "Het kloneren van dieren en mensen dient onaantrekkelijk gemaakt te worden. De bestaande wetgeving kan hiervoor slechts ten dele gebruikt worden. Het is noodzakelijk dat er nieuwe wetgeving wordt ontwikkeld. Wij adviseren politici om een gezondheidseffectrapportage verplicht te stellen, analoog aan het milieueffectrapportage-systeem. Dit systeem kan behalve bij aanvragen voor kloneringsexperimenten ook ingezet worden voor anderen (bio)technologische handelingen."

6.2.2 Berichten in de pers

Via de knipselkranten van LNVWEB is een inventarisatie gemaakt van de verschenen artikelen over genetische modificatie bij dieren in de periode 1998 tot 1 juli 1999. Overigens wordt in de pers meer de omschrijving genetische manipulatie gebruikt. Bij het zoeken werden de volgende termen gebruikt: "biotechnologie AND dieren", "genetische manipulatie AND dieren", "genetische modificatie AND dieren" en "transgene dieren". Dat leverde respectievelijk de volgende aantallen op: 45, 41, 3 en 11. Vanwege overlap in de artikelen door gebruik van meer verschillende termen met betrekking tot biotechnologie was het netto resultaat 66 artikelen.

Deze 66 artikelen zijn beoordeeld op wel of geen opinie in het artikel. In 13 artikelen komt een opinie naar voren betreffende genetische modificatie bij dieren. Zij hebben echter zo weinig toe te voegen en hebben geen directe relatie met het BBD dat ze verder achterwege zijn gelaten.

6.3 Conclusies

6.3.1 Beginsituatie (1996/1997)

Uit het onderzoek van de Eurobarometer in 1996, maar vooral uit het in opdracht van de ministeries van EZ en LNV door SWOKA uitgevoerde onderzoek eind 1997/begin 1998 kunnen de volgende zaken worden gehaald:

1. Een meerderheid van de bevolking staat niet direct negatief tegenover transgene dieren voor onderzoek in de humane geneeskunde en de productie van medicijnen voor mensen.
2. Er is geen meerderheid voor xenotransplantatie.
3. Er is een ruime meerderheid tegen het toepassen van biotechnologische handelingen bij dieren t.b.v. cosmetica en verhogen van de productie bij dieren.
4. Genetische modificatie bij dieren ligt veel gecompliceerder dan bij planten. Dierenleed en de intrinsieke waarde zijn belangrijke criteria, naast het doel en het bestaan van alternatieven.

6.3.2 Periode 1998 tot in zomer 1999

1. Uit het onderzoek van Koopman e.a. (1998) komt naar voren:
 - De helft van de respondenten is het eens met de stelling dat de erfelijke eigenschappen van dieren nooit door de mens mogen worden veranderd. Een derde is het er echter mee oneens.
 - Ruim de helft vindt de commerciële toepassingen van genetische aanpassingen in koeien verwerpelijk. Met betrekking tot kloneren voor medische toepassingen is men minder negatief, hoewel er nog steeds een meerderheid is met een afwijzend standpunt.
 - Ongeveer de helft staat positief tegenover genetische modificatie van dieren als er humaan medisch voordeel is. Ongeveer een derde staat er echter uitgesproken negatief tegenover.
 - Een zeer grote meerderheid vindt dat de invloed van de overheid bij de besluitvorming over genetische modificatie groot zou moeten zijn. De invloed van het publiek wordt onvoldoende gevonden. De invloed van het bedrijfsleven hoog wordt ingeschat, terwijl die weinig tot geen invloed zou moeten hebben. Een ruime meerderheid vindt dat de invloed van wetenschappelijke organisaties groot moet blijven.
 - De informatievoorziening door de overheid vindt men onvoldoende. Die van de media zou minder mogen zijn, maar over de hoeveelheid informatie van de media is men tevreden.
2. Uit de studies van het Rathenau instituut komt het volgende naar voren:
 - De resultaten van een veldonderzoek geven aan dat iets meer dan de helft van de mensen positief staat tegenover kloneren van dieren als het gaat om de ontwikkeling en de productie van medicijnen voor mensen en om de ontwikkeling van medische toepassingen zoals orgaantransplantatie. Het grootste deel hiervan is niet onvoorwaardelijk voorstander; een groot deel zegt "ja, soms". Ruim tweederde is echter niet direct voorstander van kloneren voor productieverhoging en kwaliteitsverbetering in de veeteelt.
 - Het burgerpanel is van mening dat het kloneren van dieren in relatie tot het aangebrachte leed bij dieren moet worden ontmoedigd. Het vindt ook dat het "nee, tenzij"-beleid inzake kloneren moet blijven, want de bewijslast van de noodzaak ligt bij de onderzoekers. Ook vindt het dat het medisch voordeel van kloneren duidelijk moet zijn en in mondiaal perspectief moet worden geplaatst.

7 Toezicht en opsporing

De Inspectie W&V van het ministerie van VWS is belast met het toezicht en de opsporing rond het BBD op instellingen die onderzoek doen dat onder de WOD valt. Dezelfde taken heeft de AID voor de overige instellingen die biotechnologische handelingen verrichten aan dieren. Zo valt onderzoek met dergelijke handelingen bij de *C. elegans* (een ongewervelde) onder het toezicht van de AID omdat onderzoek met deze dieren niet onder de WOD valt. In dit hoofdstuk komen de bevindingen van het toezicht aan de orde.

7.1 Bevindingen van inspectie W&V

De Inspectie W&V voert inspecties uit om toe te zien op de naleving van de regels. Daarbij volgen de inspecteurs drie werkwijzen:

- administratief onderzoek;
- inspectiebezoeken aan dierverblijven;
- interviews van proefdierdeskundigen, onderzoekers en eventuele biologische veiligheidsfunctionarissen.

In vier van de vijf regio's van de Inspectie W&V zijn in het kader van het BBD vergunningen verleend: Noord, Oost, Noord-West en Zuid-West. In de regio Zuid was geen vergunning verleend.

Tussen 13 november 1998 en 27 augustus 1999 heeft de Inspectie W&V een bezoek gebracht aan acht vergunninghouders: EUR, KNAW, KUN, NKI, RUG, UL/AZL, UU, UvA/AMC. Om inzicht te krijgen in de naleving van de regels betreffende het BBD zijn door de Inspectie W&V 13 vragen opgesteld. Deze houden verband met de voorwaarden en de beperkingen in de verleende vergunningen. Hieronder zijn de vragen vermeld met daarbij de bevindingen van de Inspectie W&V.

1. Onder welke vergunning (MKG nummer) vallen de werkzaamheden?

Bij de bovenvermelde vergunninghouders zijn met de opgestelde vragen de onderzoeken met de volgende 36 vergunningnummers geïnspecteerd:

- 28 TVR-aanvragen: 4, 5, 8, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 32, 33, 33a, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42 en 43;
- 8 BBD-aanvragen: A002, A003, B001, B002, B003, B004, B008 en B009.

Vijf van de acht bezochte vergunninghouders voerden de biotechnologische handelingen niet uit op de in de vergunning aangegeven locaties, maar wel op een in de vergunning aangegeven locatie, zoals voor vervolghandelingen. Bij drie vergunninghouders vonden ook biotechnologische handelingen plaats op locaties die niet in de verleende vergunning stonden aangegeven; ze werden wel gedaan binnen de betreffende instituten.

2. Worden alle projecten aangemeld?

De Inspectie heeft geen reden om aan te nemen dat projecten voor het vervaardigen van genetisch gemodificeerde dieren niet worden aangemeld.

3. Worden de handelingen beperkt tot de handelingen die in de vergunning zijn genoemd?

In alle gevallen worden voor het genereren van genetisch gemodificeerde dieren, alleen de in de vergunning genoemde handelingen uitgevoerd. De Inspectie kan geen uitspraak doen of in alle gevallen daadwerkelijk van de in de vergunning genoemde genconstructen gebruik is gemaakt. Ter verificatie zou gebruik moeten worden gemaakt van moleculair biologische methoden. Dit is niet gebeurd. Uitgaande van de resultaten van het verrichte administratieve onderzoek bestaat er niettemin voor de Inspectie geen reden om te veronderstellen dat modificaties zijn aangebracht, die buiten het bereik van de vergunningen vallen.

Soms is geen relatie te vinden tussen de vergunning van de COGEM om activiteiten met genetisch gemodificeerde organismen te verrichten en de vergunning BBD.

Wel is bij een aantal vergunninghouders een relatie te leggen tussen de vergunning in het kader van BBD en een door de plaatselijke Dierexperimentencommissie (DEC) goedgekeurd

onderzoeksplan. Opgemerkt wordt dat retrospectieve verificatie op de modificaties in het kader van de vergunning BBD alleen mogelijk is als deze koppeling kan worden gemaakt met de corresponderende onderzoeksplannen. De bevindingen hieromtrent zijn vastgelegd in de inspectieverslagen. Een tweede mogelijkheid tot administratieve verificatie van de modificaties vormt een adequaat georganiseerde database waartoe bij een aantal vergunninghouders een aanzet is gemaakt.

- 4. Houdt men zich aan het maximale aantal muizen zoals in de vergunning aangegeven?**
In de meeste gevallen geldt dat het maximale aantal dieren dat gebruikt mag worden voor het vervaardigen van deze genetisch gemodificeerde dieren ten tijde van het onderzoek nog niet was overschreden. In het geval van één vergunning waren de maximale aantallen wel overschreden.
- 5. Houdt men zich aan de einddatum zoals in de vergunning weergegeven?**
De meeste vergunningen hadden ten tijde van het onderzoek de gestelde einddatum nog niet bereikt.
- 6. Is het personeel op de hoogte van de bepalingen in de vergunning biotechnologie?**
Meestal bleek het betrokken personeel op de hoogte te zijn van de bepalingen behorend bij de vergunning. In een aantal gevallen was men echter niet op de hoogte van het voorschrift dat de gegevens met betrekking tot het welzijn/ongerief van de dieren een zodanige vorm moeten hebben dat "inzicht kan worden geboden in het verloop van de gezondheids- en welzijnstoestand van de dieren".
- 7. Is het ongerief juist ingeschat?**
In veel gevallen kon op deze vraag geen eensluidend antwoord worden gegeven, omdat de experimenten nog niet waren afgelopen
- 8. Worden de dieren, waarbij ernstig ongerief wordt berokkend gedood?**
Bij de vergunninghouders heeft zich dit probleem nog niet voorgedaan. Indien er zich ernstig ongerief mocht voor doen worden de dieren in overleg met de onderzoeker gedood. Ook de proefdierdeskundige zal hierbij worden betrokken.
- 9. Zijn er onverwachte bijeffecten opgetreden?**
Bij in ieder geval 1 vergunninghouder zijn onverwachte bijeffecten opgetreden.
- 10. Worden onverwachte bijeffecten gemeld aan het Ministerie van LNV?**
Onverwachte bijeffecten met ongerief zijn, voor zover de Inspectie bekend, tot op heden niet gemeld aan LNV. In 1 geval is hier sprake van een omissie (zie bevindingen bij vraag 9).
- 11. Worden de gegevens in een logboek of database vermeld?**
Bij de meeste vergunninghouders is een vorm van een logboek of database aanwezig. Zij zijn immers ook gehouden aan een registratie van de dierproeven in het kader van de WOD. In het kader van de voorschriften in de vergunning BBD worden deze logboeken nog niet consequent en op de juiste wijze gebruikt. De Inspectie W&V is op dit moment in samenwerking met enkele deskundigen bezig met het opstellen van een Code of Practice Welzijnsbewaking. Deze Code zal naast het invullen van een duidelijk werkplan ook een zodanige verslaglegging voorschrijven dat structureel inzicht kan worden verkregen in het ongerief dat tijdens een experiment aan een dier wordt berokkend.
- 12. Is het logboek aanwezig in de inrichting waar betrokken dieren zijn gehuisvest?**
Meestal is er een logboek of database in de buurt aanwezig.
- 13. Omvat het logboek:**
 - a. het aantal dieren gebruikt bij de biotechnologische handeling?**
 - b. het aantal dieren dat de genetische modificatie bezit?**
 - c. gegevens zoals eetlust, gewichtsverloop, het gedrag van de dieren en eventuele bijzonderheden?**

Ten tijde van de inspectiebezoeken waren getalsmatige data (het aantal voor de handelingen gebruikte dieren en het aantal dieren dat de gewenste genetische modificatie bezit) niet in alle gevallen direct te achterhalen. De meeste vergunninghouders waar dit niet het geval is hebben echter een zodanige infrastructuur geïmplementeerd, dat deze data -in alle gevallen gekoppeld aan de betreffende onderzoeksplannen- wel op redelijke termijn goed zijn te achterhalen.

Nagenoeg geen van de vergunninghouders kan het verloop van de gezondheids- en welzijnstoestand van de dieren met een specifieke (groep van) modificatie(s), inzichtelijk maken. Er bestaat een zeer grote diversiteit aan manieren waarop 'welzijnsdata' worden vastgelegd. Echter het omzetten van deze data naar een inzichtelijke omschrijving van de inzichtelijke welzijnsstatus die tijdens en na afloop van de handelingen/experimenten per (groep van) construct(en) inzicht geeft in het ongerief van de dieren, vindt niet plaats. De notities die worden gemaakt zijn niet van dien aard dat ze het gewenste inzicht verschaffen.

7.2 Registratiegegevens genetisch gemodificeerde dieren

De afdeling Signalering Veterinaire Producten heeft op basis van de voorgeschreven registratie Dierproeven en Proefdieren de voorlopige cijfers met betrekking tot de aantallen in 1998 gebruikte genetisch gemodificeerde dieren verzameld. Deze getallen komen binnenkort beschikbaar in het jaarverslag over 1998.

7.3 Conclusies

De inspectiegegevens leiden tot de volgende conclusies:

1. Acht vergunningaanvragers zijn door de Inspectie W&V bezocht. Daaraan waren in totaal 26 TVR-vergunningen en 8 BBD-vergunningen verleend. Dat is 65% van de verleende TVR-vergunningen en 57% van de BBD-vergunningen.
2. De vergunninghouders voldoen niet volledig aan de voorschriften en beperkingen in de verleende vergunningen. Het volgende valt daaromtrent te melden:
 - Bij drie instellingen werden niet alle biotechnologische handelingen op de in de verleende vergunning omschreven locatie uitgevoerd.
 - In één vergunning werden de maximale aantallen dieren overschreden.
 - In één geval was er sprake van een onverwacht bijeffect. Dat is echter niet gemeld aan de vergunningverlener.
 - Het personeel was in een aantal gevallen niet op de hoogte van het voorschrift om inzicht te verschaffen in het verloop van de gezondheid en het welzijn van de dieren.
 - Tijdens inspectiebezoeken bleken gegevens over het verloop van de gezondheid en het welzijn van de betrokken proefdieren niet structureel te zijn bijgehouden in logboeken. De data waren er wel, maar niet in logboeken. Overigens is de Inspectie W&V in samenwerking met deskundigen bezig een Code of Practice Welzijnsbewaking op te stellen; daarin komen voorschriften met betrekking tot het vastleggen van gegevens voor structureel inzicht in het ongerief dat de dieren tijdens het onderzoek wordt berokkend.
3. Voor zover valt te herleiden heeft ernstig ongerief waarbij dieren moesten worden gedood zich nog niet voorgedaan.
4. Over overschrijding van einddata is geen uitspraak te doen, omdat deze bij de meeste vergunningen op het moment van bezoek nog niet waren bereikt.

8 Enquête

In het kader van het project Monitoring Besluit Biotechnologie bij Dieren is er een enquête uitgevoerd onder een aantal relevante actoren. Doel daarvan was het verkrijgen van een beeld van de wijze waarop de belanghebbenden de inhoudelijke en procedurele aspecten ervaren.

8.1 Uitvoering enquête

De enquête is uitgevoerd in de periode tussen half augustus en half september 1999. In totaal zijn 45 vragenformulieren verzonden. Daarin werden 36 vragen gesteld over inhoudelijke, procedurele en over de invulling van artikel 68 van de GWWD) (zie bijlage 6). De vragen waren afgestemd op de doelgroepen (actoren). Naast overlap in de vragen kwamen ook specifieke vragen per doelgroep voor. De vergunningaanvragers kregen twaalf vragen over inhoudelijke aspecten, tien over procedurele aspecten en één vraag over artikel 68. Voor de maatschappelijke organisaties waren dat er respectievelijk elf, negen en één, voor de CBD-leden 15, zes en één, en voor de DEC-leden tien, twee en één. Voor de DEC-leden waren drie vragen toegevoegd over algemene aspecten rond de vergunningen in het kader van het BBD.

Onderstaande tabel geeft weer in welke aantallen en naar wie de enquête verstuurd is en hoe de respons was.

Tabel 14 Geënuquêteerde actoren (actorgroepen) en de respons

Omschrijving	Vergunning-aanvragers	Maatsch. Organisaties	CBD-leden	DEC-leden	Totaal
Verzonden	13	14	9	9	45
Terug	9	8	7	2	26
Respons	69%	57%	78%	22%	58%

De vragenlijst voor de leden van de DEC's is verstuurd via het secretariaat van de Nederlandse Vereniging van Dierexperimentencommissies (NV-DEC). De DEC-leden hebben (netto) één week gehad om te reageren. Door enkele leden is aangegeven dat dit erg kort was.

8.2 Conclusies

De resultaten van de enquête (bijlage 6) leveren de volgende conclusies op.

Algemeen

1. Over het algemeen (geldt voor alle groepen) scoort het vergunningstelsel procedureel een hogere positieve waardering dan inhoudelijk. De procedure lijkt daarmee hoger te worden gewaardeerd dan de inhoud van het BBD. Die conclusie lijkt op zich juist, maar is niet gerechtvaardigd omdat het procedurele en het inhoudelijke aspect van het BBD niet te vergelijken grootheden zijn.
2. De maatschappelijke organisaties hebben over het algemeen een lage waardering voor het BBD, zowel inhoudelijk als procedureel.
3. De CBD-leden waarden gemiddeld 'inhoudelijk' en 'procedureel' hoog.
4. De respons van de DEC-leden is te laag om conclusies te trekken.

Inhoudelijk

Met name de maatschappelijke organisaties scoren met betrekking tot 'inhoudelijk' gemiddeld anders dan de vergunningaanvragers en CBD-leden, waarbij de tussen haakjes staande cijfers verwijzen naar de nummer van de vraag uit de enquête (zie bijlage 6 voor de vragen):

1. Bij de maatschappelijke organisaties scoort 'inhoudelijk' laag.
2. Wel onderschrijven de maatschappelijke organisaties de doelstellingen van het BBD (1).
3. Ze vinden in het algemeen ook dat de toetsing in het kader van de BBD op ethische bezwaren naast die op gevolgen voor gezondheid en welzijn, een meerwaarde heeft boven die in het kader van de WOD (door de DEC's) (6). Met betrekking tot het fundamentele onderzoek vindt

een minderheid van de CBD dat er nauwelijks verschil is in beoordeling tussen de CBD en een DEC.

4. Het begrip intrinsieke waarde blijkt niet echt duidelijker te zijn geworden (5). Dat geldt voor alle actorgroepen.
5. Alle actorgroepen vinden in het algemeen dat de beoordeling van de gevolgen op gezondheid en welzijn door CBD en DEC's niet wezenlijk anders is (12).
6. De argumenten op basis waarvan bedenkingen afgewezen dan wel gehonoreerd worden, worden door de maatschappelijke organisaties niet duidelijk gevonden (13).
7. In het algemeen is de visie op biotechnologische handelingen bij dieren volgens de maatschappelijke organisaties, als gevolg van het BBD, niet veranderd (14).
8. De CBD-leden beoordelen de maatschappelijke inbreng als matig als het gaat om de vraag of er sprake is van een ruime maatschappelijke inbreng (16).

Procedureel

Ook 'procedureel' scoren de maatschappelijke organisaties gemiddeld anders dan de vergunningaanvragers en de CBD-leden (ook hier weer verwijzing naar de enquêtevragen met het tussen haakjes staande cijfer):

1. Bij de maatschappelijke organisaties scoort ook 'procedureel' laag.
2. De ingebrachte bedenkingen worden volgens de maatschappelijke organisaties niet naar tevredenheid behandeld door de CBD en LNV (4). De vergunningaanvragers en de CBD-leden vinden dat dit ruim voldoende respectievelijk goed gebeurt.
3. De informatievoorziening en terugkoppeling van de resultaten vinden de maatschappelijke organisaties onvoldoende (11 t/m 14).
4. De vergunningaanvragers zijn er niet van overtuigd dat de vergunningprocedure niet tot vertraging van het onderzoek leidt (9).
5. Desondanks vinden de vergunningaanvragers hoorzittingen nuttige instrumenten (3).
6. De behandeling en afhandeling van de vergunningaanvragen waarderen de vergunningaanvragers positief (1, 2, 4, 6, 7, 8, 10).

Artikel 68 (1)

1. Met betrekking tot de resultaten van deze vraag zijn er moeilijk conclusies te trekken. Door velen is deze vraag als moeilijk (te interpreteren) ervaren.
2. Dat op basis van de in het BBD voorgestane 'case by case aanpak' invulling van artikel 68 mogelijk is, vinden eigenlijk alleen de vergunningaanvragers. De maatschappelijke organisaties vinden invulling niet mogelijk. Binnen de CBD blijkt fundamenteel verschil van mening te zijn over de interpretatie van het "nee, tenzij"-beleid, met name met betrekking tot fundamenteel onderzoek.

9 Uitvoeringsaspecten

Bij de afhandeling van de vergunningaanvragen in het kader van het BBD is naast LNV de CBD nauw betrokken. Op de CBD-werkzaamheden en de financiële aspecten van het BBD wordt in dit hoofdstuk ingegaan.

9.1 De CBD-werkzaamheden

De CBD bestaat uit negen personen, die op grond van hun deskundigheid zijn benoemd door de minister van LNV. De volgende deskundigheden zijn vertegenwoordigd:

- theologie en ethiek (voorzitter);
- humane medische wetenschappen;
- proefdierkunde of proefdiervraagstukken;
- diergeneeskunde of zoötechniek;
- maatschappijwetenschappen;
- medische of dierlijke biotechnologie (2x, waarvan één op voordracht van COGEM);
- ethiek;
- ethologie.

De CBD wordt ondersteund door een secretariaat van 2,5 functietaakeenheden (fte). De CBD heeft haar werkzaamheden over 1997 en 1998 vastgelegd in jaarverslagen (conform artikel 9 van het BBD). Daaruit en uit haar adviezen en reacties op de bedenkingen komt het beeld naar voren van een commissie die haar werk nauwkeurig doet, zowel procedureel als inhoudelijk.

De CBD heeft vanaf de voorbereidende vergadering in maart 1997 tot 1 oktober 1999 36 keer vergaderd. In 1997, 1998 en 1999 was dat 16, 11 respectievelijk 9 keer. Zowel in 1997 als in 1998 heeft de CBD een (externe) expert geraadpleegd: van NKL respectievelijk AZU.

De vergaderingen van de CBD worden bijgewoond door ambtelijke toehoorders van de ministeries van LNV, OCW, VROM en VWS. Deze zijn van tevoren benoemd.

9.2 Financiële aspecten

Uit opgave van de directie VVM blijkt dat de totale uitgaven van 1997 t/m 24 augustus 1999 f1.123.000,- bedragen (tabel 15). De salaris- en huisvestingskosten van de 1,5 fte bij VVM zijn daarin buiten beschouwing gelaten. Tegenover deze uitgaven staan over dezelfde periode f18.000,- baten. Deze komen uit de bijdrage van f250,- die de aanvrager moet betalen bij het aanvragen van een (grotere wijziging op de verleende) vergunning en uit het griffierecht dat een belanghebbend bij het instellen van beroep verschuldigd is: individuen f225,- en organisaties f450,- per beroepschrift. In de toelichting bij het BBD werd ingeschat dat jaarlijks f1.600.000,- nodig zou zijn voor 50 aanvragen.

Tabel 15 Uitgaven door de directie VVM in het kader van het BBD

Omschrijving uitgaven	Uitgaven 1997 t/m 24-08-1999 (x 1.000)
Salaris secretaris CBD	160
Huisvesting	92
Bureaunkosten/automatisering	34
Drukwerk/abonnementen	39
Publicatiekosten	127
Reiskosten	125
Vacatiegelden	129
Opleidingen	34
Overige algemene uitgaven (incl. vz CBD)	383
Totaal	1.123

10 Conclusies

Uit de verzamelde gegevens ten behoeve van de evaluatie van het BBD, de monitoring, kunnen feitelijke conclusies worden getrokken. In de bijlagen 3, 4 en ten dele ook in 6 staan cijfermatige gegevens over de TVR- en de BBD-aanvragen. De TVR-aanvragen vielen binnen het BBD, maar daarvoor gold niet de uitgebreide voorbereidingsprocedure. Alleen aanvragen voor onderzoeken die op 1 april 1997 lopende waren en waarvoor tussen 1 april 1997 en 29 mei 1997 een vergunning werd aangevraagd konden meedoen in de verkorte procedure: een aanvraagperiode van drie maanden in plaats van zes maanden.

De opzet van deze paragraaf correspondeert qua opzet met de hoofdindeling van de evaluatieopzet. Voorafgaand aan de conclusies staan in tabel 16 een getalsmatig overzicht ter ondersteuning van de cijfers in de tekst van de conclusies.

Tabel 16 Getalsmatig overzicht met enkele procedurele en inhoudelijke gegevens in de dossiers van de afgehandelde TVR- en de BBD-aanvragen

Omschrijving aanvragen	TVR	1997	1998	1999	Wijzigen
Binnengekomen	46	3	11	13	5
Ingetrokken	3	0	1	1	0
Niet vergunningplichtig	3	1	0	0	0
Nog in behandeling	0	0	0	10	0
Waarop adviezen en beschikkingen	40	2	10	2	5 ¹
<i>Gegevens van afgehandelde aanvragen:</i>					
Positieve waardering	39	2	9	2	5
Negatieve waardering	1	0	0	0	0
CBD-minderheidsstandpunt	6	0	4	2	0
Aantal hoorzittingen	-	0	4	1	0
Gemiddeld aantal partijen op hoorzitting	-	-	5	7	-
Aantal bedenkingen	-	4	59	26	1
Aantal grieven in beroepschriften ²	5	0	19		0
Enkele technische gegevens:					
Aantal met MI/ES/kerntransplantatie ³	27/36/1	1/1/0	9/10/0	0/2/0	-
Aantal met muis/rat	37/1	2/0	9/0	1/0	-
Aantal met konijn/rund	2/2	0/0	0/0	0/0	-
Aantal met vis/kikker/worm	1/1/1	0/0/0	0/1/0	0/0/1	0/1/0
Onderzoek fundamenteel/toegepast/productie	4/30/6	0/2/0	4/6/0	0/1/1	-

- 1) Vier wijzigingen van geringe aard en één grotere wijziging; voor de laatste is de uitgebreide openbare voorbereidingsprocedure gevolgd; dus is er ook een advies van de CBD uitgebracht. Alle wijzigingen hebben betrekking op vergunningaanvragen in het kader van de TVR.
- 2) In de TVR konden alleen bezwaarschriften worden ingediend.
- 3) Het totaal van de vermelde aantallen technische handelingen kan groter zijn dan het aantal aanvragen omdat MI en ES vaak naast elkaar voorkomen in dezelfde aanvraag.

10.1 Inhoudelijk

10.1.1 Algemeen

1. Alle vergunningaanvragen, zowel de TVR- als de BBD-aanvragen, hadden betrekking op onderzoek in het kader van de volksgezondheid.
2. De aanvragen zijn hoofdzakelijk ingediend door wetenschappelijke onderzoeksinstanties, voornamelijk academische gezondheidscentra. Eén biotechnologiebedrijf (Pharming) dat onderzoek verricht om tot commerciële productie van medicinale stoffen door dieren te komen, heeft zes TVR-aanvragen en één BBD-aanvraag ingediend. Alle instellingen zijn van Nederlandse origine.
3. De CBD heeft in haar afweging in de adviezen met betrekking tot de aanvaardbaarheid van het onderzoek overwegingen onderscheiden voor: het doel van het onderzoek (wetenschappelijk

- en maatschappelijk belang), de aanwezigheid van alternatieven, de gevolgen voor de genotypische en fenotypische integriteit van het dier en de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het dier. Deze aspecten heeft de CBD in de uiteindelijke beoordeling ten opzichte van elkaar afgewogen. In haar afweging ontwikkelt de CBD zich door de onderlinge discussies tijdens haar vergaderingen. In de loop van de tijd komen in de adviezen meer verdeelde adviezen (zie ook onder procedureel). De ontwikkeling is te duiden als een duidelijker formuleren van de overwegingen in de adviezen, waarbij de overwegingen en de daaraan verbonden standpunten inhoudelijk niet veranderen.
4. Binnen de CBD is er meningsverschil over de invulling van het "nee, tenzij"-beleid met betrekking tot de volgende zaken (zie voor aantallen onder procedureel):
 - In aanvragen waarin sprake is van fundamenteel onderzoek. Met betrekking tot de afweging van het (maatschappelijk) belang van het onderzoek en de gevolgen voor de integriteit van het dier acht een minderheid de aantasting van de integriteit niet opwegen tegen het niet aan te geven maatschappelijk belang wat betreft zicht op een toepassing (drie TVR-aanvragen: 30, 42 en 43 en vier BBD-aanvragen: B002, B009, B010 en B012).
 - Bij onderzoek naar leverfalen in een TVR-aanvraag (17). Een minderheid was van mening dat het ging om een welvaartsziekte. In de BBD-aanvragen kwam deze problematiek niet op tafel omdat er geen aanvragen waren met een vergelijkbare probleemstelling.
 - Onderzoek met de worm *C. elegans*. In één TVR-aanvraag (30) en in één BBD-aanvraag (C002) heeft een minderheid van de CBD negatief geadviseerd. Omdat de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn niet konden worden aangegeven, was het ook niet mogelijk in het kader van het "nee, tenzij"-beleid een volledige toetsing uit te voeren. In BBD-aanvraag C002 heeft een CBD-minderheid voorgesteld voor onbepaalde tijd een algemene vrijstelling te verlenen voor onderzoek met deze worm.
 - Onderzoek met muizen om te komen tot productie van medicijnen in rundermelk (BBD-aanvraag C004). Een minderheid vond het doel van het onderzoek niet waardevol genoeg om het "nee, tenzij"-beleid op te heffen.
 - Xenotransplantatie in TVR-aanvraag 33a. Een CBD-minderheid acht de haalbaarheid van xenotransplantatie vanwege fysiologische redenen zeer laag. Ook het besmettingsrisico is groot. De integriteit van de dieren wordt door instrumentalisering aangetast. Bovendien zijn er alternatieven in ontwikkeling (kunstorganen).
 - Kerntransplantatie in TVR-aanvraag 11. Een minderheid van de CBD meende dat kerntransplantatie wel positief kon worden beoordeeld. Met dit onderzoek zouden in theorie op nauwkeurige en beheerste wijze transgene dieren kunnen worden gegenereerd voor de productie van biomedische eiwitten.
 5. De inhoudelijke overwegingen (van de meerderheid) in de adviezen van de CBD met betrekking tot de aanvaardbaarheid van het onderzoek zijn door de minister van LNV altijd overgenomen in haar definitieve besluiten.
 6. Zowel in de TVR- als de BBD-aanvragen is voor maximaal 6 jaar een vergunning verleend. De overwegingen daarbij zijn dat ontwikkelingen in de techniek en in de ethiek doorgaan, op grond daarvan zou na die periode een heroverweging kunnen plaatsvinden.
 7. De verschillende vragende partijen die op de hoorzittingen komen, zijn partijen (inclusief twee individuele burgers, die ook mede voor een organisatie spreken) die zorgen hebben over de integriteit, het welzijn en de gezondheid van dieren of zijn tegen het gebruik van genetische modificatie in het algemeen. Zij staan kritisch tegenover de wijze van gebruik van (landbouwhuis)dieren door de mens in de huidige maatschappij.
 8. De bedenkingen (90 in totaal, inclusief de bedenking op de aanvraag voor wijziging van geringe aard op TVR-aanvraag 43) zijn afkomstig van dezelfde partijen die de hoorzittingen bezoeken, op twee individuele burgers na die vier schriftelijke bedenkingen van algemene morele aard tegen BBD-aanvraag A002 hebben ingediend (bij latere vergunningaanvragen hebben zij zich niet meer laten betrekken). De vergunningaanvragers hebben nooit bedenkingen ingediend. Trends van inhoudelijke aard in de bedenkingen zijn:
 - Door de vragende partijen worden altijd aspecten betreffende het doel van de vergunningaanvraag aan de orde gesteld.
 - Een minderheidsstandpunt van het CBD vormt altijd aanleiding voor de indieners van bedenkingen om de minister van LNV in overweging te geven de argumenten van de minderheid van de CBD sterker mee te laten wegen.
 - Het aandeel vragen met een algemene strekking bedraagt circa 40%, vooral in de latere dossiers (B008 t/m B013 en C002 en C004) neemt het aandeel toe. Ze houden verband met de (ethische) afweging van belangen in het onderzoek en de aantasting van integriteit en

gezondheid/welzijn van de dieren in de ontwerpbesluiten van de minister van LNV (overgenomen van CBD-advies).

- De aard van de aan de orde gestelde aspecten door de vragende partijen verandert niet, hoewel de door de CBD gebruikte argumenten in haar reactie op vorige bedenkingen van dezelfde aard bekend zijn. De bedenkingen zijn onafhankelijk van het doel van het onderzoek, de diersoort en andere aspecten. De algemene strekking in de bedenkingen van vragende partijen tendeeft sterk naar het uitgangspunt dat de integriteit van het dier niet mag worden aangetast.
9. Op vier TVR-aanvragen na vergunningverlening en op één TVR-aanvraag na geen vergunningverlening is door twee verschillende belanghebbenden bezwaar aangetekend. De bezwaren zijn in alle gevallen afgewezen.
 10. Op verleende vergunningen voor drie BBD-aanvragen (B010, B009 en B008) zijn door drie partijen beroepschriften met 19 grieven ingediend. De grieven van deze partijen hielden duidelijk verband met de bedenkingen die deze partijen eerder hadden ingebracht en waarop geen positieve reactie voor de betrokkenen in het definitieve besluit werd gegeven. De beroepschriften zijn nog in behandeling.
 11. De maatschappelijke organisaties onderschrijven de doelstellingen van het BBD. Ze vinden ook dat de toetsing op ethische bezwaren een meerwaarde heeft op de toetsing op alleen schadelijke gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren zoals een DEC doet (zie ook conclusie 6 onder "gezondheid en welzijn" van deze paragraaf). De vergunningaanvragers en de CBD-leden zijn verdeeld over de meerwaarde van een ethische toetsing. Daarbij komt dat binnen deze groepen ook de mening aanwezig is dat een DEC een dergelijke toetsing ook zou kunnen uitvoeren, hoewel daarvoor dan wel een aanpassing van de taakstelling nodig is.
 12. De resultaten van de door Inspectie W&V uitgevoerde inspecties geven het volgende beeld wat betreft overtredingen van de voorschriften en beperkingen in de vergunningen:
 - Eén keer overschrijding van het aantal dieren.
 - In één geval is een onverwacht bijeffect niet gemeld aan de vergunningverlener;
 - Bij drie vergunninghouders vinden de biotechnologische handelingen plaats op een andere locatie dan aangegeven in de verleende vergunningen.
 - De logboeken worden niet consequent en niet op de juiste wijze bijgehouden; de Inspectie W&V werkt overigens met deskundigen aan een Code of Practice Welzijnsverbetering met daarin voorschriften voor het vastleggen van het ongerief van de dieren tijdens een proef.
 - Ernstig ongerief heeft zich, voor zover valt te herleiden, nog niet voorgedaan.
 - Over overschrijdingen van einddata valt nog geen uitspraak te doen, want de meeste onderzoeken hebben de einddatum nog niet bereikt.

10.1.2 Integriteit

1. De integriteit is door de CBD sinds de beginsituatie onderscheiden in de genotypische en de fenotypische integriteit. Deze onderscheiding is niet veranderd in de loop van de tijd. In de BBD-aanvragen is in tegenstelling tot in de doorgenomen TVR-aanvragen naar voren gekomen dat de CBD verstoring van de embryonale ontwikkeling door een ingreep in het genoom ook aantasting van de integriteit vindt.
2. Alle ingrepen in het genoom van dieren, onafhankelijk van de herkomst van de genconstructen, beoordeelt de CBD als aantasting van de genotypische integriteit; de grootte in de zin van complexiteit (meerdere eigenschappen) is niet echt aan de orde geweest.
3. De fenotypische integriteit wordt in 13 van de 14 afgehandelde BBD-aanvragen aangetast volgens de CBD. LNV heeft dat overgenomen in de besluiten. In het onderzoek naar de mogelijkheid van productie van bioactieve eiwitten in de melk van muizen (C004) was geen sprake van aantasting van de fenotypische integriteit.
4. De aard is in tegenstelling tot de herkomst van het genconstruct bepalend in de beoordeling van de gevolgen voor de integriteit (in het bijzonder de fenotypische integriteit) van het dier. De aard zegt iets over de werking van het genconstruct en daarmee kan een inschatting worden gegeven van de gevolgen voor het dier. De grootte (complexiteit) van een genconstruct speelde nog geen rol in de toetsing.
5. De (schadelijke) gevolgen voor de integriteit zijn altijd afgewogen tegen het wetenschappelijk (de onderzoekshypothese) en het maatschappelijk belang (betekenis van het gezondheidsaspect in de maatschappij) en de aanwezigheid van reële alternatieven. Bij aantasting van de integriteit werden deze belangen, het substantieel belang, altijd hoger geacht door (een meerderheid van) de CBD.

6. Bovenstaande overwegingen in de adviezen van de CBD betreffende de integriteit zijn door de minister van LNV altijd overgenomen.
7. Uit de ingebrachte bedenkingen, maar ook vanuit de gegevens uit de pers, de beroeps- en bezwaarschriften, komt naar voren dat het begrip integriteit moeilijk te interpreteren is. Uit de enquête komt naar voren dat ook de maatschappelijke organisaties moeite hebben met dit begrip. Ze vinden tenminste dat het begrip (nog) niet is opgehelderd door de procedure van vergunningverlening. De meeste van deze partijen hebben ook via bedenkingen laten weten dat aantasting van de integriteit voor hen niet aanvaardbaar is. Uit SWOKA-onderzoek blijkt dat levensbeschouwelijke dan wel ethische waarden en normen daarmee sterk verband houden. Die zijn bepalend voor de uitkomst in de afweging van de belangen en de integriteit voor de aanvaardbaarheid van de betreffende biotechnologische handelingen.

10.1.3 Gezondheid en welzijn

1. De gevolgen voor gezondheid en welzijn worden door de CBD op dezelfde wijze gekwantificeerd als die voor de fenotypische integriteit: gering, matig of ernstig. Een éénduidige relatie met aantasting van de fenotypische integriteit is er (daarmee) niet.
2. Het welzijn van de dieren, door de CBD betrokken op ongerief dat de dieren kunnen hebben, heeft betrekking op soortspecifiek gedrag. De gevolgen voor het welzijn van de dieren kunnen bijvoorbeeld bij het melken van melkkoeien anders zijn dan bij het melken van muizen.
3. De CBD heeft in adviezen van aanvragen waar ongerief mogelijk was de voorwaarde opgenomen dat de betreffende dieren dienen te worden gedood. In de TVR-aanvragen heeft zij (niet consequent) aangegeven dat dit binnen 24 uren moet gebeuren. In de BBD-aanvragen komt deze tijdsaanduiding terug na bedenkingen (op aanvraag B010). De minister van LNV heeft in haar voorschrift "onverwijld" opgenomen in plaats "binnen 24 uren".
4. De CBD geeft aan dat op voorgaande voorwaarde een uitzondering mogelijk is als het belang van het onderzoek dat vergt. Dat moet echter wel worden voorgelegd aan de DEC. Deze uitzondering neemt de minister van LNV ook over. Het voorleggen aan de DEC neemt de minister van LNV echter niet over omdat de onderzoekende instantie in een dergelijke situatie op grond van de WOD verplicht is de DEC te raadplegen.
5. De CBD heeft in de aanvragen waarbij het onderzoek wordt meegefinancierd door het bedrijfsleven (B010 t/m B013) de voorwaarde opgenomen dat het verloop van de gezondheid en het welzijn van de dieren en de bereikte resultaten van het onderzoek en de betekenis ervan (openbaar) in een evaluatierapport aan de vergunningverlener worden aangeboden. De minister van LNV heeft dit niet zo overgenomen, maar aangegeven dat in het aanvraagformulier een wijziging wordt opgenomen waarin expliciet naar reeds behaalde resultaten wordt gevraagd.
6. Uit de enquête komt naar voren dat zowel maatschappelijke organisaties, vergunningaanvragers als CBD-leden vinden dat de beoordeling van de gevolgen op de gezondheid en het welzijn van de dieren door de CBD niet wezenlijk anders is dan door een DEC.

10.2 Procedureel

1. Van 46 TVR-aanvragen zijn er 40 afgehandeld. Zes aanvragen werden ingetrokken dan wel waren niet vergunningplichtig. Van de afgehandelde dossiers is aan 39 aanvragers een vergunning verleend (in alle gevallen na een positief advies van CBD). Alleen op de vergunningaanvraag voor kerntransplantatie-onderzoek bij runderen is negatief geadviseerd door de CBD en is door de minister van LNV niet verleend.
2. Van de 26 BBD-aanvragen zijn er per 1 september 1999 14 afgehandeld. Op alle aanvragen heeft de minister van LNV positief beschikt na een positief (meerderheids)advies van de CBD. Overigens neemt het aantal BBD-aanvragen in de tijd sterk toe. Van de 26 aanvragen zijn er twaalf in de eerste negen maanden van 1999 ingediend, tegenover elf in 1998 en drie in het tweede halfjaar van 1997.
3. Vier aanvragen voor wijzigingen van geringe aard zijn binnengekomen. Deze heeft LNV volgens de voorschriften binnen een maand afgehandeld met een positieve beslissing voor de aanvragers.
4. Eén wijziging (een "grotere") is onder de uitgebreide vergunningverleningsprocedure afgehandeld omdat ook een andere diersoort in het onderzoek zou worden gebruikt (voor

- TVR-aanvraag 43). Op deze aanvraag is uiteindelijk positief beschikt door LNV, na advies te hebben ingewonnen bij de CBD (die een positief advies uitbracht).
5. Het aandeel verdeelde CBD-adviezen (een meerder- en minderheidsstandpunt) is in de BBD-aanvragen aanzienlijk groter dan in de TVR-aanvragen (respectievelijk 6 van de 14 en 6 van de 40). Bovendien nemen de verdeelde adviezen toe in de loop van de periode 1997-1999. Zoals onder inhoudelijk al gesteld is er een ontwikkeling binnen de CBD. Deze toename hangt zeker samen met het hogere aandeel aanvragen met fundamenteel onderzoek in de BBD-aanvragen. Of daarbij ook samenhang is met de bedenkingen valt niet direct te duiden.
 6. Van de vergunningaanvragen, zowel in de doorgenomen TVR-dossiers en in de BBD-dossiers, bevatten alleen de aanvragen van het commercieel gerichte bedrijf (Pharming) vertrouwelijke gegevens, die door de minister van LNV ook vertrouwelijk zijn behandeld. Het ging in beide aanvragen daar om de aantallen dieren die bij het onderzoek waren betrokken.
 7. In 80% van de TVR-aanvragen en in 85% van de BBD-aanvragen heeft de minister van LNV op verzoek van de CBD aanvullende vragen gesteld aan de vergunningaanvragers. Daarop is altijd door de aanvragers zodanig geantwoord dat afhandeling van de aanvragen mogelijk was (met uitzondering van één aanvraag die later is ingetrokken).
 8. Op grond van het feit dat de CBD aanvragen niet als een toetsbare eenheid beschouwde, zijn aanvragen gesplitst:
 - twee TVR-aanvragen zijn gesplitst (11 in 11 en 11a; 33 in 33 en 33a), omdat de biotechnologische handelingen niet vergelijkbaar waren;
 - op twee TVR-aanvragen zijn meer adviezen en een gelijk aantal beschikkingen uitgebracht omdat de diersoorten niet vergelijkbaar waren (7 en 9);
 - drie BBD-aanvragen zijn vanwege de complexiteit in doelstellingsaspecten opnieuw aangevraagd (B005 en B006 werden ingetrokken en vervangen door B010 t/m B013 en C001 werd gesplitst in C001a en C001b).
 9. Voor alle BBD-aanvragen werd de mogelijkheid geboden een hoorzitting bij te wonen. Voor de eerste twee hoorzittingen bleek na publicatie in de Staatscourant en in twee landelijke dagbladen (AD en NRC) dat er geen belangstelling was. Vervolgens is de advertentietekst op de LNV-internetsite geplaatst en is deze ook toegestuurd aan partijen die belangstelling hadden getoond.
 10. Voor 11 van de 14 afgehandelde BBD-aanvragen zijn vijf hoorzittingen georganiseerd in Den Haag (bij het station). Op één hoorzitting na werden op de hoorzittingen meerdere ontwerpbesluiten behandeld.
 11. Met betrekking tot de hoorzittingen kan worden opgemerkt dat:
 - de aanwezige vragende partijen (in totaal acht maatschappelijke organisaties en twee burgers, die elk een binding met een maatschappelijke organisatie hebben) vergelijkbaar zijn qua achtergrond (zorg om en voor welzijn van de dieren, tegen genetische modificatie);
 - de vergunningaanvragers ook vrijwel altijd aanwezig waren; zij waarden de hoorzittingen ook, zo blijkt uit de enquête;
 - de zittingen met name worden gebruikt om vragen voor verduidelijking te stellen;
 - er intensief wordt gedebatteerd maar dat de standpunten van de verschillende partijen niet veranderen;
 - er worden weinig mondeling bedenkingen ingediend;
 - de partijen die de hoorzittingen bezoeken (en bedenkingen indienen) zijn ook de partijen die de ter inzage liggende besluiten inzien in de bibliotheek van LNV; andere partijen zien deze besluiten niet in;
 - de aanvragers en andere partijen waardering hebben voor de hoorzittingen, zoals blijkt uit de enquête.
 12. Op 12 van de 14 BBD-aanvragen zijn bedenkingen binnengekomen. Elf partijen brachten in totaal 89 bedenkingen in. Op elke bedenking heeft de CBD een reactie gegeven. Deze reacties zijn in de besluiten van de minister van LNV verwerkt. Vijf bedenkingen hebben geleid tot veranderingen in het advies en/of het besluit:
 - Op basis van vier bedenkingen zijn in de tekst van de adviezen en/of de beschikkingen veranderingen aangebracht (B002, B003 en B004). Inhoudelijke veranderde er niets.
 - Een bedenking met betrekking het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren door derden heeft geleid tot de voorwaarde van de CBD om bij het ter beschikking stellen van dergelijke dieren voor andere doeleinden een meldplicht aan de vergunningverlener op te nemen. De minister van LNV heeft dat overgenomen behalve de beperking van de CBD: "voor andere doeleinden" (B010).

- Een bedenking over de diersoort (de klauwkikker) in fundamenteel onderzoek heeft de CBD verdeeld in een meerderheids- en minderheidsstandpunt (B009). In het definitieve besluit is het meerderheidsstandpunt gevolgd.
13. De minister van LNV volgt qua aanvaardbaarheid van het onderzoek altijd het (meerderheids)advies van de CBD. Dat heeft vaak bedenkingen opgeleverd omdat de partijen die deze bedenkingen hadden van mening waren dat het CBD-minderheidsstandpunt het juiste standpunt was, dan wel dat bij een verdeeld advies LNV het "nee, tenzij"-principe moet toepassen.
 14. De afhandeling van de BBD-vergunningaanvragen bedraagt zes maanden. Zodra er om aanvullende informatie is gevraagd wordt deze termijn verlengd met de periode die het duurt voordat deze informatie is ontvangen. De totale proceduretermijn is in acht van de 14 aanvragen overschreden (B002, B008, B009 en B010 t/m B013 en C004). Deze overschrijding varieerde van +2 tot +28 dagen. De overschrijding met 28 dagen betrof aanvraag B009; de oorzaak lag bij de kabinetsproblemen in mei/juni 1999. Zonder dossier B009 bedraagt de maximale overschrijding +8 dagen, gemiddeld 6 dagen.
 15. Over de afhandeling van de vergunningaanvragen door de CBD en LNV zijn de aanvragers positief, zo blijkt uit de enquête. De hoorzittingen vinden ze een nuttig instrument.
 16. De resultaten van de enquête laten zien dat de maatschappelijke organisaties de procedure laag waarderen. Dat hangt samen met de in hun ogen onvoldoende informatievoorziening rond de vergunningverlening en de naar hun mening niet naar tevredenheid behandelde bedenkingen. Tegenover deze mening lijkt de beoordeling te staan van de CBD-leden zoals die in de enquête naar voren komt. Zij vinden de maatschappelijke inbreng matig. Dat heeft echter meer betrekking heeft op het gebrek aan diversiteit in de partijen die van zich laten horen dan op de kwaliteit van de ingebrachte bedenkingen.
 17. De CBD doet haar werkzaamheden nauwkeurig, zowel procedureel als inhoudelijk.

10.3 Artikel 68

10.3.1 Technische gegevens

1. Alle vergunningaanvragen hadden betrekking op onderzoek in het kader van de volksgezondheid.
2. De toegepaste biotechnologische handelingen in de TVR-aanvragen en de BBD-aanvragen zijn (zie ook bijlagen 3 en 4):
 - micro-injectie van DNA in (bevruchte) eicellen: in 80% van de TVR-aanvragen en in 79% van de BBD-aanvragen;
 - ES-technieken: in 56% van de TVR-aanvragen en in 71% van de BBD-aanvragen;
 - MAC's, PAC's of YAC's in bevruchte eicellen: elk in één aanvraag, de eerste binnen TVR;
 - injectie van DNA in gonaden of in cytoplasma van bevruchte eicellen: in een TVR-aanvraag en in een BBD-aanvraag;
 - kerntransplantatie: in één TVR-aanvraag.
3. In de TVR-aanvragen en de BBD-aanvragen werden de onderzoeken in 82% respectievelijk 86% van de aanvragen gedaan met muizen. Voor beide geldt dat één aanvraag met klauwkickers (*X. laevis*) en één aanvraag met wormen (*C. elegans*) werd ingediend. Daarnaast werden in de TVR-aanvragen konijnen en/of runderen in twee aanvragen en ratten en vissen elk in één aanvraag gebruikt.
4. Voor zover bekend waren de genconstructen in de TVR-aanvragen en de BBD-aanvragen in 60% respectievelijk 79% van de aanvragen afkomstig van hetzelfde diersoort, in 29% respectievelijk 64% van de aanvragen afkomstig van een andere diersoort en in 84% respectievelijk 64% van de aanvragen van humane oorsprong. In 56% respectievelijk 50% van de aanvragen was er sprake van weefsel-specifieke promotoren (voor zover bekend). In de beoordeling (door de CBD) blijkt de aard en niet de herkomst van het genconstruct van doorslaggevende betekenis.
5. Het onderzoek is in de TVR-aanvragen en de BBD-aanvragen 4 respectievelijk 4 keer fundamenteel van aard, 36 respectievelijk 10 keer toegepast van aard. Van het toegepaste onderzoek waren in de beginsituatie 6 TVR-aanvragen gericht op productie van medicinale stoffen. In de BBD-aanvragen waren dat er twee. De fundamentele onderzoeken vormen voor

een minderheid van de CBD aanleiding een negatief advies te geven in het kader van het “nee, tenzij”-beleid. Ze vormen een ethisch probleem.

6. In de beginsituatie is alleen de vergunningaanvraag betreffende onderzoek naar kerntransplantatie (bij runderen) afgewezen; een meerderheid van de CBD adviseerde negatief, welke waardering LNV heeft overgenomen. Op de tot 1 oktober 1999 afgehandelde BBD-aanvragen is in alle gevallen positief beschikt door LNV, na ook een positief advies van de CBD(-meerderheid). Op één aanvraag heeft de CBD een negatief advies gegeven (C003). LNV heeft echter geen ontwerpbesluit opgesteld voor deze aanvraag omdat de vergunningaanvrager de aanvraag heeft ingetrokken.
7. Indien er een alternatief bestaat voor een transgene lijn dan wordt voor die transgene lijn geen vergunning afgegeven (TVR 37). Hierbij stelt LNV dat deze lijn “beschikbaar” moet zijn, terwijl voor de CBD de aanwezigheid ervan bepalend is.
8. Biotechnologisch onderzoek (in het kader van het BBD) met de *C. elegans*, een ongewerveld dier met een klein zenuwstelsel, wordt door de CBD gezien als een alternatief voor onderzoek naar mechanismen in de mens met meer complexe dieren (C002).
9. Met betrekking tot de te gebruiken diersoorten in het onderzoek geeft de CBD aan dat “lagere” of “minder complexe diersoorten” zoals de *C. elegans* (worm) en de *X. laevis* (klauwkikker) een goed alternatief vormen voor onderzoek ter vergroting van inzicht in het ontstaan en verloop van bepaalde aandoeningen bij mensen.
10. Uit een reactie van de CBD op een bedenking betreffende alternatieven formuleert de CBD dat een alternatief geen werkelijk alternatief is als de productiekosten van dat alternatief (relatief) groot zijn.
11. Uit de verzamelde gegevens uit de pers (de media) komt naar voren dat er geen of nauwelijks een link is te leggen tussen de vergunningaanvragen en de meningen uit de maatschappij.
12. Uit de onderzoeken van de Europese Commissie (Eurobarometer 1996), van de ministeries EZ en LNV (door SWOKA, 1997), van de Technische Universiteit Twente (Koopman e.a, 1998) en het Rathenau Instituut (in opdracht van VWS, 1998/1999) zijn enigen overeenkomsten:
 - Een ruime meerderheid vindt het toepassen van genetische modificatie en kloneren bij dieren ten behoeve van productieverbetering niet aanvaardbaar.
 - Een meerderheid van de bevolking staat niet (direct) negatief tegenover het (commercieel) produceren van medicinale stoffen via transgene dieren. Daarbij moeten dan wel duidelijk voorwaarden worden gesteld, onder andere met betrekking tot de aantasting van het welzijn van de dieren.
13. Andere aspecten uit één van deze onderzoeken zijn:
 - De informatievoorziening over genetische modificatie van de zijde van overheid vindt men onvoldoende (Koopman e.a.).
 - In hetzelfde onderzoek vindt men de invloed van het publiek op de ontwikkelingen rond genetische modificatie bij dieren onvoldoende. Die van het bedrijfsleven wordt die hoog ingeschat en men vindt dat de invloed van de overheid groot moet zijn bij de besluitvorming over genetische modificatie.
 - Het burgerpanel (over kloneren) van het Rathenau Instituut vindt dat kloneren van dieren in relatie tot het aangebrachte leed bij dieren moet worden ontmoedigd.
 - Het burgerpanel vindt ook dat het “nee, tenzij”-beleid voor kloneren moet blijven, want de bewijslast van de noodzaak ervan ligt volgens dit panel bij de onderzoekers.

10.3.2 Toetsbare eenheid

1. De CBD ziet als toetsbare eenheden:
 - micro-injectie van DNA in (bevruchte) eicellen en ES-technieken;
 - ES-technieken (normaal met diploïde blastocysten) en ES-technieken met tetraploïde blastocysten (zie ook onder integriteit);
 - korte- en langetermijndoelstellingen binnen één aanvraag zijn vergelijkbaar als deze doelstellingen in elkaars verlengde liggen;
 - muizen en ratten omdat ze tot dezelfde biologische classificatie behoren met een zelfde maatschappelijke perceptie;
 - *Xenopus laevis* (klauwkickers) en *Danio dexis* (zebravissen) omdat ze beide koudbloedig gewerveld zijn;
 - de *Xenopus laevis* en de *Xenopus tropicalis*. Zij zijn gelijkwaardig (niet gelijk) zo blijkt uit het advies op een aanvraag voor wijziging van geringe aard.

De CBD ziet niet als toetsbare eenheden:

- bovenstaande techniek van micro-injectie en kerntransplantatie;
- onderzoek waarin een veelheid aan fundamentele en toepassingsgerichte onderzoeksaspecten met tevens een veelheid aan verschillende genconstructen met tegelijk aan de orde komen. Redenen zijn: gebrek aan eenduidigheid en verschillen in gevolgen voor de dieren;
- muis en konijn, muis en rund, konijn en rund, muis en koudbloedige gewervelde dieren zijn geen toetsbare eenheid. Muizen zijn proef- en plaagdieren, konijnen productie- en consumptiedieren voor vlees, runderen productiedieren voor melk en vlees. Bovendien kunnen de gevolgen voor gezondheid en welzijn verschillend zijn.

10.3.3 Integriteit

1. Uit de beoordeling van de CBD blijkt dat de aantasting van de genotypische integriteit geen reden is om genetische modificatie bij dieren af te wijzen.
2. Verstoring van de embryonale ontwikkeling is aantasting van de genotypische integriteit. Gezien echter de overheersende mening in de maatschappij met betrekking tot abortus van menselijke foetussen is deze vorm van aantasting van de integriteit volgens de CBD geen reden dergelijk onderzoek met embryo's af te wijzen.
3. Instrumentalisering van dieren speelt voor de CBD een rol in aanvragen waarin dieren door mensen worden gehouden voor productiedoelinden (zoals melken van konijnen en muizen en het houden van dieren onder SPF-omstandigheden). Op zich is het geen reden tot een negatief advies te komen. In reactie op een bedenking in C004 stelt de CBD dat 'de instrumentalisatie van dieren, met name door middel van productie van biomedische eiwitten in de melk, op zichzelf geen aantasting van de integriteit of per definitie in strijd met de erkenning dat dieren intrinsiek waardevol zijn'.
4. De aantasting van de fenotypische integriteit hangt in 13 van de 14 BBD-aanvragen samen met schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren. Het verband is niet lineair, maar hangt samen met de aard (en werking) van de genconstructen.
5. Een ernstige aantasting van de fenotypische integriteit dan wel van één of meer van de drie fenotypische aspecten uiterlijk, gedrag en/of zelfredzaamheid (in zes van de 14 BBD-aanvragen) is in de beoordeling van de CBD nooit een reden een negatief advies uit te brengen in het kader van het "nee, tenzij"-beleid.
6. In geval van fundamenteel onderzoek, waarbij er geen zicht is op een toepassing, vindt een minderheid van de CBD dat aantasting van de integriteit (en van gezondheid en welzijn) zo zwaar weegt dat het "nee, tenzij" in de GWWD niet kan worden opgeheven.
7. De afweging van de integriteit voor de aanvaardbaarheid van het onderzoek hangt samen met de diersoort, zoals in conclusie 2 hierboven over toetsbare eenheid voor de diersoorten.

10.3.4 Gezondheid en welzijn

1. De mate van aantasting van de gezondheid en het welzijn vormen voor de CBD nooit een reden om een negatief advies uit te brengen. Bij ernstig ongerief weegt het substantieel belang zwaarder, hoewel er wel voorwaarden aan zijn verbonden: doden binnen 24 uren dan wel de DEC om advies vragen als het doel van het onderzoek anders in het geding is.
2. Voor een minderheid van de CBD geldt evenals voor de aantasting van de integriteit dat een aantasting van de gezondheid en het welzijn in fundamenteel onderzoek bij onvoldoende zicht op een toepassing het "nee, tenzij" in de GWWD niet kan opheffen.
3. Het ontbreken van gegevens om de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren vast te stellen, is voor een minderheid van de CBD geen reden om het "nee, tenzij" in de GWWD op te heffen. Zij pleit ervoor om een ontheffing voor onderzoek met biotechnologische handelingen bij de *C. elegans* voor onbepaalde tijd toe te staan (C002).

11 Bronnen

Commissie Biotechnologie bij Dieren (1998). "Jaarverslag 1997", CBD te Utrecht

Commissie Biotechnologie bij Dieren (1999). "Jaarverslag 1998", CBD te Utrecht

Knipselkranten van Ministerie van LNV in de periode maart 1996 t/m december 1997

Knipselkranten van Ministerie van LNV in de periode 1998 t/m mei 1999

Eurobarometer 46.1:

Gaskell, G., M.W. Bauer and J. Durant (1998). "Public perceptions of biotechnology in 1996: Eurobarometer 46.1" in *Biotechnology in the Public Sphere*, EC (Contract BI04-CT95-0043), Science Museum, London

SWOKA-onderzoek:

EZ en LNV (1998). "Maatschappelijke acceptatie van genetische modificatie bij dieren. Onderzoek onder Nederlandse burgers." Ministerie van Economische Zaken te Den Haag

Koopman, B., J.M. de Jong, J.M. Gutteling en E.R. Seydel (1998). "Publiek en genetische manipulatie 1998: meningsvorming en informatievoorziening". aspect 62, Universiteit Twente te Enschede

Rathenau Instituut:

Veldkamp Marktonderzoek (1999): "Kennis en opvattingen van de Nederlandse bevolking over kloneren", Projectnr. 2507, Amsterdam

Drie speciale uitgaven bij uitreiken resultaten over maatschappelijk debat over kloneren (23 juni 1999):

"Klonen en kloneren, wat vindt u ervan"

"Kloneren met zorg omgeven. Bericht aan het Parlement"

"Kloneren. Het Burgerpanel zoekt naar grenzen. Slotverklaring"

Lijst met afkortingen

Algemeen

Afw.	Afweging
AID	Algemene Inspectiedienst
alg of Alg.	algemeen
BBD	Besluit Biotechnologie bij Dieren
<i>C. (elegans)</i>	Caenorhabditis (elegans): nematodeworm
CBD	Commissie Biotechnologie bij Dieren
CBD-Meh	Meerderheidsstandpunt CBD
CBD-Mih	Minderheidsstandpunt CBD
DEC	Dierexperimentencommissie
EO	Embryonale Ontwikkeling
FI	Fenotypische Integriteit
Fte	functietaak eenheden
FW	Fundamenteel Wetenschappelijk onderzoek. In dit onderzoek gaat het om de oplossing van vragen waarbij op voorhand geen duiding te maken is van de toepasbaarheid van de resultaten van het onderzoek
Gebr.	Gebruik
GED	Gedrag
gg	genetisch gemodificeerd
GGO	Genetisch Gemodificeerde Organismen
GI	Genotypische Integriteit
gm	genetische modificatie
G&W	Gezondheid en Welzijn
GWWD	Gezondheids- en Welzijnswet voor Dieren
Instr.	Instrumenteel
LNV	ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij
M.belang	Maatschappelijk belang. Daarbij doet zich de vraag voor of in de maatschappij voordeel is te halen met de resultaten van het onderzoek (onder andere de ernst van de te onderzoeken aandoening of ziekte en de frequentie van voorkomen ervan)
Ond.res.	Onderzoeksresultaten
Oz.opzet	Onderzoekopzet
PO	Praktijk(gericht) Onderzoek. Bij dit onderzoek is duidelijk wat vanuit de resultaten van het fundamenteel dan wel het toegepast wetenschappelijk onderzoek bekend is. Het gaat in het bijzonder om de toepasbaarheid in de praktijk; in de onderhavige vergunningaanvragen gaat het om onderzoek ten behoeve van de productie van stoffen met medicinale werking
SPF	Specific Pathogene Free
TE	Toetsbare Eenheid
TVR	Tijdelijke Vrijstellingsregeling (in het kader van BBD)
TW	Toegepast Wetenschappelijk onderzoek. In dit onderzoek gaat het om de oplossing van vragen waarbij op voorhand een duiding te maken is van de (praktische) toepassing van de resultaten van het onderzoek
UIT	Uiterlijk
VVM	directie Veterinaire, Voedings- en Milieuaangelegenheden (LNV)
W&V	volledige afkorting is Inspectie W&V: Inspectie Waren en Veterinaire zaken
VWS	ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
W.belang	Wetenschappelijk belang. Daarbij gaat het om het wetenschappelijk gehalte van het onderzoek (onder andere goede onderzoekshypothese)
WOD	Wet Op de Dierproeven
<i>X. (laevis)</i>	<i>Xenopus (laevis)</i> : klauwkikker
ZRH	Zelfredzaamheid
Z.toep	Zicht op toepassing. De onderzoeksresultaten bieden duidelijk zicht op toepassing

Biotechnologische handelingen

D_cyt	inbrengen van DNA in cytoplasma van bevruchte eicellen
D_gon	injectie van DNA in gonaden (geslachtscellen)

ES	Embryonale Stamceltechnieken. Daaronder horen de injectie van ES-cellen in blastocysten, transfectie van DNA in ES-cellen, celfusie van ES-cellen met DNA-donorcellen, samenvoegen van ES-cellen en morula's of pre-implantatie-embryo's
EST	Injectie van ES-cellen in tetraploïde blastocysten
KT	Kerntransplantatietechnieken
MAC	inbrengen van Mammalian Artificial Chromosomes in bevruchte eicellen
MI	Micro-injectie van DNA in (bevruchte) eicellen of transfectie van DNA in embryo's
PAC	inbrengen van Phage Artificial Chromosomes in bevruchte eicellen
YAC	inbrengen van Yeast Artificial Chromosomes in bevruchte eicellen

Vergunningaanvragers

AMC	Academisch Medisch Centrum
AZL	Academisch Ziekenhuis Leiden
AZN	Academisch Ziekenhuis Nijmegen (Radboud)
AZR	Academisch Ziekenhuis Rotterdam
AZU	Academisch Ziekenhuis Utrecht
EUR	Erasmus Universiteit Rotterdam
HubL	Hubrecht Laboratorium
KNAW	Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen
KUN	Katholieke Universiteit Nijmegen
NKI	Nederlands Kanker Instituut
Phar	Pharming Technologies N.V.
RUG	Rijksuniversiteit Groningen
TNO	Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek
UL	Universiteit Leiden
UU	Universiteit Utrecht
UvA	Universiteit van Amsterdam

Partijen op hoorzittingen en/of met bedenkingen en beroep/bezwaren

ADV	actiegroep Alle Dieren Vrij
AKB	Alternatieve Konsumenten Bond
AVS	Anti Vivisectie Stichting
b1, b2 enz.	burger met volgnummer
DB	Nederlandse Vereniging tot bescherming van dieren (Dierenbescherming)
JMA	Jongeren Milieu Actief
NoGen	actiegroep waarbinnen men tegen genetische modificatie van organismen is
PDV	vereniging Proefdier Vrij
RL	stichting Rechten voor al wat Leeft

Bijlage 1 Evaluatievragen met indicatoren en bronnen

In de opzet van de Evaluatie van het Besluit biotechnologie bij dieren zijn drie hoofdvragen geformuleerd:

- I. Voldoet de toetsing (de inhoudelijk toetsing van de vergunningaanvragen: zijn er bijvoorbeeld bruikbare grenzen/criteria bepaald?).
- II. Voldoet de gekozen procedure aan de verwachting (een uitgebreide procedure voor een ruime maatschappelijke inbreng).
- III. Kan invulling aan artikel 68 GWWD worden gegeven (het uitsluiten van en een totaal verbod op bepaalde biotechnologische handelingen)?

In de toelichting op het BBD staat namelijk het volgende:

'(..) het streven erop is gericht om zo snel als mogelijk te komen tot invulling van artikel 68 van de GWWD' en 'Bij de evaluatie wordt tevens beoordeeld hoe de toetsing functioneert en of de gekozen voorbereidingsprocedure aan de verwachtingen voldoet.'

Deze hoofdvragen zijn te splitsen in een aantal deelvragen, veel deelvragen kunnen meerdere hoofdvragen beantwoorden. De (door het IKC-L gebruikte) indicatoren moeten de antwoorden op de deelvragen geven.

In de evaluatie is het belangrijk dat de trends in de afhandeling van de vergunningaanvragen duidelijk worden. Het gaat daarin vooral om trends in adviezen van de Commissie Biotechnologie bij dieren (CBD), in de inhoud van de vergunningen (bijvoorbeeld de relatie met de ingebrachte bedenkingen) en de trends in de (soort) ingebrachte bedenkingen.

Het overzicht hieronder bevat de deelvragen uit de overzichten op de volgende bladzijden en is bedoeld als een soort 'checklist', zo kan in één oogopslag gezien worden welke vragen waar antwoord op moeten geven.

Overzicht

<u>Deelvragen</u>	<u>I. Voldoet de toetsing</u>	<u>II. Voldoet de procedure</u>	<u>III. Invulling artikel 68</u>
Zijn er handelingen altijd toegelaten/ verboden?			X
Zijn er grenzen bepaald?	X		X
Inzicht in morele positie?	X	X	X
Is er inzicht in de bezorgdheid?	X	X	X
Vinden er geen biotechnologische handelingen zonder vergunning plaats?		X	
De toetsing een meerwaarde heeft ten opzichte van de toetsing die door de DEC's wordt verricht	X		
Heeft de samenstelling en werkwijze van de CBD geleid tot een ethisch oordeel en draagvlak in de maatschappij?	X	X	
Zijn er voldoende gegevens om een ethische toets uit te kunnen voeren?	X	X	
Is er overzicht van de soort biotechnologische experimenten in NL?		X	X
Is er maatschappelijke inbreng?	X	X	
Wordt de maatschappelijke inbreng meegewogen?		X	
Zijn de onderzoekers zich bewust van de maatschappelijke zorg?		X	
Zijn de procedurele belemmeringen voor het (toegestane) onderzoek proportioneel?		X	X

I. De (inhoudelijke) toetsing voldoet als

	Indicatoren	Bron
a. er inzicht is in de morele positie van het dier (nadere invulling van o.a. het begrip integriteit).	<ul style="list-style-type: none"> • inhoudelijke waardering t.a.v. de integriteit, gezondheid en welzijn m.b.t. de biotechnologische handelingen; • standpunten CBD hierover 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • hoorzittingen en ingekomen bedenkingen • notulen en jaarverslagen CBD
b. er inzicht is in de bezorgdheid over de ethische toelaatbaarheid van bepaalde handelingen/categorieën	<ul style="list-style-type: none"> • aantal/aard/afkomst van bedenkingen en beroepsprocedures • aantal hoorzittingen en wie hier aanwezig waren en relatie met biotechnologische handelingen • 'trend' hierin 	<ul style="list-style-type: none"> • ingekomen bedenkingen • verslagen van beroepsprocedures • verslagen van hoorzittingen • pers, media • interviews met maatschappelijke groeperingen
c. er bruikbare grenzen/criteria gesteld zijn over wat ethisch aanvaardbaar is en over wat m.b.t. gezondheid en welzijn aanvaardbaar is.	<ul style="list-style-type: none"> • relatie biotechnologische handelingen, doel, alternatieven en integriteit (en gezondheid en welzijn) van het dier en waardering ervan. Welke wegingsfactoren en hoe zijn ze gebruikt? Verschil in typen onderzoek: fundamenteel/ toegepast/ productie • meldingen na verleende vergunning 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • beroepsprocedures, hoorzittingen, reacties in pers • gebruikt toetsingskader door CBD
d. de samenstelling en werkwijze van de CBD heeft bijgedragen tot een ethisch oordeel en draagvlak in de maatschappij	<ul style="list-style-type: none"> • raadplegen van externe deskundigen door CBD • aantal meerderheids-/minderheidsstandpunten CBD • relatie tussen adviezen CBD en ingebrachte bedenkingen • aan- en afwezigheid van bepaalde CBD-leden 	<ul style="list-style-type: none"> • (Interne) verslagen CBD • presentielijsten CBD vergaderingen
e. de toetsing een meerwaarde heeft ten opzichte van de toetsing welke wordt uitgevoerd door de DEC's i.h.k.v. de WOD	<ul style="list-style-type: none"> • verschil tussen en overlap van de werkwijze en adviezen DEC en CBD • kosten/baten analyse 	<ul style="list-style-type: none"> • DEC-adviezen/ CBD-adviezen • verslagen inspectie W&V • kosten procedure (LNV)

II. De gekozen procedure voldoet als

	Indicatoren	Bron
a. er geen biotechnologische handelingen zonder vergunning plaatsvinden in Nederland.	<ul style="list-style-type: none"> • naleving van de voorschriften: • aantal en aard overtredingen • aantal en aard van de meldingen (na ontvangst vergunning) 	<ul style="list-style-type: none"> • gegevens van Inspectie W&V (verslagen) • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • DEC toetsingen
b. er overzicht is van de biotechnologische handelingen bij dieren in Nederland ('vinger aan de pols').	<ul style="list-style-type: none"> • aantal vergunningaanvragen (welke biotechnologische handeling, aard /herkomst genconstruct, doel/kader van het onderzoek en diersoort) 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • interviews/ enquête onderzoekers
c. er inzicht is in de bezorgdheid over de ethische toelaatbaarheid van bepaalde handelingen/categorieën.	<ul style="list-style-type: none"> • verwerkte bedenkingen in adviezen en beschikkingen • aantal en aard van bedenkingen en beroepsprocedures • aantal hoorzittingen en relatie met biotechnologische handelingen • betrokken partijen 	<ul style="list-style-type: none"> • verslagen hoorzittingen • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • ingekomen bedenkingen • verlagen van beroepsprocedures • pers, media • interviews met maatschappelijke groeperingen • ingekomen brieven van burgers • beschikbare consumenten onderzoeken (SWOKA 1998)
d. er de mogelijkheid voor maatschappelijke inbreng is.	<ul style="list-style-type: none"> • aantal hoorzittingen en partijen daarin • aantal bedenkingen en partijen • frequentie en aantal partijen dat ontwerpbeslikkingen inziet 	<ul style="list-style-type: none"> • verslagen van hoorzittingen • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • pers, media • intekenlijsten bij ter inzage gelegde beschikkingen in LNV-bibliotheek • dossiers BD-aanvragen
e. de maatschappelijke inbreng wordt meegewogen.	<ul style="list-style-type: none"> • frequentie en aantal partijen dat ontwerpbeslikkingen inziet • verschil tussen eerste en tweede advies CBD en tussen ontwerp-besluit en definitief besluit 	<ul style="list-style-type: none"> • vergunningaanvragen • interviews/enquête met onderzoekers
f. de onderzoekers zich bewust zijn welke maatschappelijke bezorgdheid er leeft	<ul style="list-style-type: none"> • beantwoording vraag door wetenschappers over ethische/morele bezwaren • verplaatsen onderzoek naar buitenland 	
g. de procedurele belemmeringen voor het (toegelaten) onderzoek proportioneel zijn.	<ul style="list-style-type: none"> • verloop procedure; ook bij wijzigingen • aantal/aard bezwaren van aanvragers • onderzoek in buitenland door Nederlandse instellingen 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • interviews/enquête met onderzoekers • NIABA/KNAW
h. er voldoende gegevens zijn om de ethische toetsing uit te kunnen voeren	<ul style="list-style-type: none"> • invulling vergunningaanvragen • aantal en aard aanvullende vragen door CBD 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • interviews betrokkenen

III. Er kan invulling worden gegeven aan artikel 68 doordat

	Indicatoren	Bron
a. bepaalde handelingen altijd zijn toegelaten/verboden	<ul style="list-style-type: none"> • betreffende handelingen • betreffende genconstructen • doel/kader onderzoek • aard onderzoek (fundamenteel/ toegepast / productie) • diersoort • voorwaarden in vergunning • invulling toetsbare eenheid • onvoorspelbare effecten 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • interviews/enquête onderzoekers
b. er grenzen/criteria zijn te stellen over wat ethisch aanvaardbaar is	<ul style="list-style-type: none"> • ethische overwegingen waarin grenzen duidelijk zijn • voorwaarden in vergunningen • betreffende handelingen, genconstructen, diersoorten of doel en aard onderzoek, toetsbare eenheid, onvoorspelbare effecten 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • afhandeling beroeps- en bezwarenprocedures, hoorzittingen, reacties in pers • inhoud logboeken en meldingen na verleende vergunning
c. er inzicht is in de morele positie van het dier (nadere invulling van o.a. het begrip integriteit)	<ul style="list-style-type: none"> • betreffende handelingen, genconstructen, diersoorten, doel/aard onderzoek • overwegingen rond de integriteit, gezondheid en welzijn van het dier (gerelateerd aan 3 typen onderzoek) 	<ul style="list-style-type: none"> • dossiers TVR- en BBD-aanvragen • afhandeling beroeps- en bezwarenprocedures, hoorzittingen, reacties in pers • interne verslagen en jaarverslagen CBD
d. er inzicht is in de bezorgdheid over de ethische toelaatbaarheid van bepaalde handelingen/categorieën (verschil tussen begin en later stadium van vergunningverlening)	<ul style="list-style-type: none"> • aantal bezwaren/beroepsprocedures van welke partijen uit de maatschappij • inhoud/aantal van de bedenkingen • aantal reacties uit de maatschappij (en politiek) • aantal/deelnemers hoorzittingen 	<ul style="list-style-type: none"> • pers/media • interviews met betrokkenen • afhandeling beroeps- en bezwarenprocedures, hoorzittingen, reacties in pers

Bijlage 2 Gerubriceerde argumenten

Om tot rubricering te komen zijn de belangrijkste argumenten of overwegingen van de CBD in de TVR-aanvragen geïnventariseerd. Bij het doornemen van de BBD-aanvragen is nagegaan of er andere overwegingen zijn bijgekomen. Eén nieuw argument met betrekking tot "alternatieven" is opgenomen. Echte andere overwegingen zijn er niet bijgekomen, zoals uit de conclusies in hoofdstuk 10 blijkt gaat het meer om een aanscherping van de formulering. Met betrekking tot de gestelde voorwaarden door de CBD in de TVR-aanvragen, zijn er aanvullende voorwaarden in de BBD-vergunningen geformuleerd, die ook zijn vermeld in deze bijlage. Naast de voorwaarden van de CBD zijn ook de voorschriften en beperkingen in de LNV-besluiten in deze bijlage opgenomen.

Hoofdstructuur CBD-adviezen en LNV-beschikkingen

Voor het inventariseren van de bovenstaande argumenten die rond de TVR-vergunningaanvragen voor biotechnologische handelingen bij dieren een rol spelen zijn vanuit een aantal vergunningaanvragen en vanuit het jaarverslag 1997 van de CBD de argumenten gerubriceerd en daarna hieronder samengevat op een wat hoger abstractieniveau.

Hoofdstructuur CBD-adviezen

Er is een belangrijke tweedeling in de argumentatie rond de adviezen van de CBD. Eerst gaat de CBD na of de vergunningaanvraag een toetsbare eenheid is. In de toelichting op het BBD wordt daarover aangegeven dat de biotechnologische handelingen binnen een begrensde tijd moeten plaatsvinden en in ieder geval vergelijkbaar moeten zijn voor:

- de doelstelling;
- de gebruikte technieken;
- de te gebruiken diersoorten;
- de te verwachten effecten op de gezondheid of het welzijn van de dieren;
- het al dan niet aanwezig zijn van reële alternatieven.

In de tweede plaats gaat de CBD bij een positief oordeel over de toetsbare eenheid over tot het opstellen van het advies. Daarbij gaat de CBD in op:

1. doelstelling;
2. aanwezigheid van alternatieven;
3. gevolgen voor gezondheid en welzijn van de dieren;
4. mogelijke aantasting van de integriteit van de dieren.

Na deze vier hoofdcriteria te hebben overwogen vat de CBD het advies samen in de paragraaf over aanvaardbaarheid van de biotechnologische handelingen in de aanvraag. Ter afsluiting worden de eventuele voorwaarden nog genoemd. Deze staan bijna altijd in verband met de gezondheid en het welzijn van de dieren.

Hoofdstructuur LNV-beschikkingen

In de bijlage van de beschikking van de minister staan de argumenten waarom een vergunningaanvraag positief of negatief is gewaardeerd. Daarbij is op grond het BBD (eigenlijk de GWWD) onderscheid gemaakt in twee toetsingscriteria: op ethische bezwaren en op gezondheid en welzijn van dieren.

In de toetsing op ethische bezwaren worden de overwegingen uit de drie hoofdcriteria van de CBD betrokken:

1. het belang van de doelstelling van het onderzoek of de productie;
2. het bestaan van alternatieven voor het onderzoek;
3. is er sprake van aantasting van de genotypische en/of fenotypische integriteit van de dieren en wat is de aanvaardbaarheid ervan.

De toetsing op gezondheid en welzijn van dieren vindt plaats op grond van de overwegingen van de CBD betreffende de gezondheids- en welzijnsrisico's. Drie zaken spelen daarin een rol:

1. Wijzigt de normale fysiologie van het dier door de biotechnologische handeling(en).
2. Heeft de wijziging van de normale fysiologie negatieve effecten op de gezondheid en het welzijn van de dieren.
3. Wat is de aanvaardbaarheid van de negatieve effecten onder 2.

Met betrekking tot de gezondheid en het welzijn van de dieren worden er beperkingen en voorschriften aangegeven als er een vergunning wordt verleend.

Geïnterviewde argumenten in de CBD-adviezen

Argumenten in de TVR-aanvragen

1. algemeen, om tot beoordeling van vergunningaanvraag te komen (toetsbare eenheid); er is sprake van een toetsbare eenheid, omdat
 - 1.1. het vergelijkbare technieken betreft qua kans van slagen en uitwerking op de te genereren dieren.
 - 1.2. het vergelijkbare diersoorten betreft qua biologische classificatie en/of maatschappelijke perceptie.
 - 1.3. het vergelijkbare doelstellingen betreft vanwege een eenduidige onderzoekshypothese of welomschreven te onderzoeken basismechanismen.
 - 1.4. het vergelijkbare gevolgen heeft voor de gezondheid en het welzijn van de dieren waarbij op voorhand geen onderscheid kan worden gemaakt of waarbij de effecten onvoorspelbaar zijn.
 - 1.5. het vergelijkbare gevolgen heeft voor de integriteit van de dieren waarbij op voorhand geen onderscheid kan worden gemaakt of waarbij de effecten onvoorspelbaar zijn.
 - 1.6. er moet sprake zijn van een redelijke looptijd.
2. met betrekking tot de doelstelling:
 - 2.1. Vaak voorkomen van de desbetreffende ziekte.
 - 2.2. "De Commissie acht de verwachting reëel dat door het genereren van de genoemde genetisch gemodificeerde muizen meer inzicht verkregen kan worden....."
 - 2.3. "Evenzeer acht de Commissie het aannemelijk dat de onderzoeker in staat is deze muizen te genereren. De door de aanvrager beschreven technieken voor het vervaardigen van transgene muizen zijn zowel internationaal als binnen het instituut al met succes toegepast."
 - 2.4. Onvoorspelbaarheid knock-out dieren, maar kunnen van grote waarde zijn.
 - 2.5. Voorzieningen aanwezig om de dieren adequaat te kunnen onderzoeken.
 - 2.6. "Mocht blijken dat het verschil tussen de resultaten van de productie middels de genoemde alternatieven en die middels transgene dieren dusdanig klein is dat van een gelijkwaardige productiemethode gesproken kan worden dan zou dat betekenen, in het kader van het "nee, tenzij...beleid", dat de productie van (en middels) transgene dieren dient te stoppen."
 - 2.7. Het gaat om ernstige ziekten, met soms een dodelijke afloop.
3. met betrekking tot de beschikbaarheid van reële alternatieven:
 - 3.1. Epidemiologisch onderzoek kan niet door genetische heterogeniteit tussen mensen.
 - 3.2. Door *in vivo* onderzoek kunnen op het niveau van het organisme de complexe multi-systeemprocessen of complexe gen-gen-interacties onderzocht worden i.t.t. *in vitro* onderzoek.
 - 3.3. "Onderzoek naar niet-genetisch gemodificeerde muizen is niet mogelijk (...) relevante genen".
 - 3.4. "Ook zijn er geen reeds gemodificeerde muizenstammen bekend (...) beoogde mutaties".
 - 3.5. "Aanvrager geeft aan gebruik te maken van reeds bestaande dieren; de Cie onderschrijft dit."
 - 3.6. "Onderzoek kan nog niet in patiënten vanwege veiligheid."
 - 3.7. Onderzoekers gebruiken spontane nul-mutanten.
 - 3.8. "...omdat zij het niet acceptabel acht dat muizen gegenereerd worden die elders reeds gemaakt zijn."
 - 3.9. Alternatieven zijn op dit moment niet voorhanden, maar wel in ontwikkeling.
 - 3.10. Kerntransplantatie kan worden beschouwd als een alternatieve methode om genetisch gemodificeerde dieren te genereren, in plaats van micro-injectie van bevruchte eicellen.
4. met betrekking tot de schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren:
 - 4.1. "Op grond van de biotechnologische handelingen is er een verandering in de normale fysiologie van het dier te verwachten. De effecten van deze modificatie zijn echter moeilijk te voorspellen".
 - 4.2. "Voor zover het gaat om het "kopiëren" van genetische defecten bij de mens, is een reële inschatting van het te verwachten fenotype mogelijk. In sommige gevallen zijn de verwachte effecten op de gezondheid en het welzijn gelijksoortig aan de effecten van de genoemde aandoeningen bij de mens. Bij eerder onderzoek met gemodificeerde muizen

- is echter gebleken dat in veel gevallen de effecten van de mutaties op de muizen veel geringer zijn dan de effecten van deze mutaties op de mens".
- 4.3. "Voor het onderzoek, inclusief een schatting van het ongerief, is een positief advies gegeven door een universitaire dierexperimentencommissie (...)” en het vastleggen in een welzijnsdagboek.
 - 4.4. "Het aantal dieren dat de onderzoekers voornemens zijn te genereren is in de ogen van de Commissie een volgens de stand der wetenschap gebruikelijk aantal per modificatie".
 - 4.5. Mogelijke schade is geen neveneffect.
 - 4.6. "Van natuurlijke mutanten is bekend gering ongerief".
 - 4.7. Draagmoeders worden gedood.
 - 4.8. "Als een dier ziek wordt, dan zouden de klonen een groter risico op diezelfde ziekte kunnen lopen dan gewone, genetisch meer van elkaar verschillende dieren."
 - 4.9. Keuze voor weefsel-specifieke promotoren; eiwitten blijven naar verwachting inactief (geen hormonale werking).
 - 4.10. "Het aantal proefdieren is niet groot."
5. met betrekking tot de mate van aantasting van de integriteit van de dieren:
 - 5.1. "In dit onderzoek worden aan het genoom van de muis DNA constructen toegevoegd. Deze genetische constructen zijn in enkele gevallen gevormd op basis van een gen of een regulelement afkomstig van andere dieren, waaronder de mens. Hoewel de hoeveelheid genetische informatie die wordt ingebouwd gering is gelet op het totale genoom van de muis, zal toch hierdoor de integriteit van het dier aangetast worden."
 - 5.2. "Om de mate van aantasting van die integriteit verder te beoordelen let de Commissie vooral op fenotypische kenmerken zoals het gedrag, het uiterlijk en de mate van zelfredzaamheid van het dier."
 - 5.3. Embryonale letaliteit.
 - 5.4. Uiterlijk van de muizen zal veranderen door fluorescentiegen in de huid.
 - 5.5. "Gelet op de plaats waar het tot expressie komt"
 - 5.6. Verminderde zelfredzaamheid.
 - 5.7. Verschil in grootte kan verschil in mate van aantasting van integriteit zijn.
 - 5.8. Bij kerntransplantatie is er sprake van verdergaande instrumentalisering van het dier. De individualiteit van het dier lijkt te bij deze dieren in een kudde te zijn verdwenen.
 6. met betrekking tot de aanvaardbaarheid van de biotechnologische handelingen:
 - 6.1. Onderzoek is wetenschappelijk van belang.
 - 6.2. Onderzoek is maatschappelijk van belang.
 - 6.3. Het onderzoek dan wel de productiewijze is niet van substantieel belang.
 - 6.4. De Commissie meent dat de genoemde ethische bezwaren (met name ten aanzien van de integriteit) vooralsnog niet opwegen tegen het belang van het onderzoek.
 - 6.5. De Commissie meent dat de genoemde bezwaren met betrekking tot de gezondheid en het welzijn van de dieren niet opwegen tegen het belang van het onderzoek.
 7. het advies met de eventuele voorwaarden:
 - 7.1. Verlening van vergunning, met voorwaarden:
 - 7.1.1. dieren doden;
 - 7.1.2. dieren doden, tenzij;
 - 7.1.3. welzijnsdagboek;
 - 7.1.4. looptijd.
 - 7.2. Geen verlening van de vergunning.
 - 7.3. Gebaseerd op meerderheidsstandpunt.

Argument uit de BBD-aanvragen:

met betrekking tot de beschikbaarheid van reële alternatieven:

indien de productiekosten van een alternatief relatief groot zijn, is dat geen werkelijk alternatief.

De geïnventariseerde argumenten gerubriceerd voor monitoring

Argumenten om tot beoordeling van vergunningaanvraag te komen

Er is sprake van toetsbare eenheid, omdat:

- a. het vergelijkbare technieken betreft qua kans van slagen en uitwerking op de te genereren dieren.
- b. het vergelijkbare diersoorten betreft qua biologische classificatie en/of maatschappelijke perceptie.
- c. het vergelijkbare doelstellingen betreft vanwege een eenduidige onderzoekshypothese of welomschreven te onderzoeken basismechanismen.

- d. het vergelijkbare gevolgen heeft voor de gezondheid en het welzijn van de dieren waarbij op voorhand geen onderscheid kan worden gemaakt of waarbij de effecten onvoorspelbaar zijn.
- e. het vergelijkbare gevolgen heeft voor de integriteit van de dieren waarbij op voorhand geen onderscheid kan worden gemaakt of waarbij de effecten onvoorspelbaar zijn.
- f. er moet sprake zijn van een redelijke looptijd.

Argumenten in de beoordeling van de vergunningaanvraag

In de doorgenomen TVR-aanvragen is op onderstaande argumenten of overwegingen gezocht.

Met betrekking tot de vier hoofdcriteria

1. De doelstelling:
 - 1.1. Naar verwachting wordt met het onderzoek meer kennis en inzicht verkregen (wetenschappelijk belang).
 - 1.2. Er is een aanwijsbare medische toepassing voor een ziekte die veel voorkomt en/of waarbij het gaat om een ernstige ziekte/aandoening (maatschappelijk belang).
 - 1.3. Het onderzoek biedt zicht op een toepassing.
2. Het ontbreken van reële alternatieven:
 - 2.1. Dit onderzoek kan alleen via biotechnologische handelingen bij dieren tot resultaten leiden.
 - 2.2. Ze zijn niet bekend, dan wel ze zijn in het kader van de doelstelling ongeschikt.
 - 2.3. Ze zijn wel in ontwikkeling, maar nog niet toepasbaar.
3. De gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van de dieren:
 - 3.1. Naar verwachting is het ongerief gering, hoewel de gevolgen moeilijk zijn te voorspellen en er mogelijk een fysiologische verandering in het dier optreedt.
 - 3.2. Het ongerief is gering want dat is bekend uit onderzoekservaringen (met mutanten).
 - 3.3. Het aantal te gebruiken proefdieren is niet groot dan wel blijft beperkt.
 - 3.4. De onderzoekers geven aan dat bij ernstig ongerief de dieren worden gedood.
 - 3.5. Een dierexperimentencommissie heeft een positief advies gegeven.
4. De gevolgen voor de aantasting van de integriteit van de dieren:
 - 4.1. De gevolgen worden in genotypisch opzicht acceptabel geacht, hoewel door het inbouwen van genmateriaal van andere diersoorten of de mens in het genoom er sprake is van aantasting van de integriteit.
 - 4.2. In fenotypisch opzicht verandert het gedrag, het uiterlijk en/of de zelfredzaamheid van de dieren niet of in een zodanige geringe mate dat niet kan worden gesproken van aantasting van de integriteit.
 - 4.3. De levensduur en/of de (embryonale) letaliteit verandert (nagenoeg) niet.
 - 4.4. De instrumentalisering van het dier neemt verder niet toe.

Samenvattende argumenten

De biotechnologische handelingen zijn aanvaardbaar, omdat het onderzoek

- I. van wetenschappelijk belang is.
- II. van maatschappelijk belang is.
- III. van zodanig belang is dat de ethische bezwaren daar niet tegen opwegen.
- IV. van zodanig belang is dat de bezwaren tegen de aantasting van de gezondheid en het welzijn daar niet tegen opwegen.

Voorwaarden in de verleende vergunningen

Voorwaarden in de CBD-adviezen van TVR-aanvragen

De volgende voorwaarden worden vermeld in de CBD-adviezen:

1. De dieren dienen indien ernstig ongerief ontstaat, te worden gedood. De CBD vermeldt in de BBD-aanvragen (mede naar aanleiding van bedenkingen) dat dit binnen 24 uren moet gebeuren.
2. Als in het kader van de wetenschappelijke vraagstelling (of de doelstelling) het toch nodig wordt geacht een dier, waarbij ernstig ongerief is opgetreden, gedurende langere tijd te gebruiken, dan dient dat expliciet ter beoordeling aan een DEC te worden voorgelegd.
3. Voor het vaststellen van de schade aan de gezondheid en het welzijn van de dieren als gevolg van het onderzoek, dient een "welzijnsdagboek" te worden bijgehouden.
4. Indien blijkt dat er al elders een transgene lijn bestaat die de aanvrager wenst te genereren dan mag deze lijn niet meer door de aanvrager gegenereerd worden (in slechts één aanvraag).
5. Runderembryo's dienen na het onderzoek te worden vernietigd. Er mogen geen runderen worden gegenereerd uit de runderembryo's (in slechts één aanvraag).

Toegevoegde voorwaarden in de CBD-adviezen van BBD-aanvragen

6. In het vervolgonderzoek dient de periode van vasten voor de muizen zo kort mogelijk te zijn.
7. Indien de dieren aan derden ter beschikking worden gesteld, dan dient de vergunninghouder dit te melden.
8. De onderzoekers dienen aan het eind van de vergunningperiode een complete evaluatie aan te bieden waarin in elk geval het welzijnsdagboek en een overzicht van de vervaardigde lijnen zijn opgenomen. Daarnaast dient de evaluatie inzicht te bieden in de bereikte resultaten en in het belang en de betekenis van die resultaten.
9. Het onderzoek mag pas worden beginnen als het mogelijk is het bioactieve molecuul in het bacteriële systeem volledig te inactiveren.

Beperkingen in de CBD-adviezen van TVR- en BBD-aanvragen

Beperkingen hebben betrekking op de looptijd en het aantal dieren van de vergunningaanvragen. Daarnaast zijn er beperkingen gesteld op basis van afwegingen voor de toetsbare eenheid en alternatieven: bijvoorbeeld als er vergunningen zijn verleend waarbij één van de technieken of één van de te genereren genlijnen uit de aanvraag is uitgesloten van de vergunning.

Voorschriften in de LNV-beschikkingen van TVR-aanvragen

1. Het bij de werkzaamheden betrokken personeel dient van de bepalingen van deze vergunning op de hoogte te zijn.
2. Indien zich (bij-)effecten voordoen, waardoor de gezondheid of het welzijn van de betrokken dieren ernstig benadeeld wordt, worden de dieren waarvan de gezondheid of het welzijn ernstig benadeeld wordt, onverwijld gedood, tenzij het in leven laten van deze dieren noodzakelijk is voor het bereiken van de doelstelling van het onderzoek.
3. Van (bij)effecten die niet als zijnde beoogd of verwacht genoemd worden in de aanvraag en derhalve onverwacht zijn, en waardoor de gezondheid of het welzijn van de betrokken dieren ernstig benadeeld wordt, wordt onverwijld door middel van een aangetekend schrijven aan de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij melding gemaakt, onder vermelding van het nummer van deze vergunning, het gebruikte genconstruct en de waargenomen onverwachte effecten.
4. (voorschrift m.b.t. logboek)
 1. Gedurende het uitvoeren van de in beperking 2, eerste lid, beschreven handelingen en gedurende het onderzoek dat door de vergunninghouders met de vervaardigde genetisch gemodificeerde dieren wordt verricht, wordt een logboek of database bijgehouden.
 2. Het logboek of de database, beschreven in het eerste lid, dient aanwezig te zijn in de inrichting waar de betrokken dieren gehuisvest zijn.
 3. Het logboek of de database, beschreven in het eerste lid, omvat tenminste de volgende gegevens:
 - het aantal dieren gebruikt bij de biotechnologische handeling
 - het aantal dieren dat de genetische modificatie (chimaera en transgenen) bezit
 - gegevens met betrekking tot de algemene gezondheids- en welzijnstoestand van de bij het onderzoek betrokken dieren, te weten: de eetlust, het gewichtsverloop, het gedrag van de dieren, en gegevens met betrekking tot eventuele opvallende kenmerken of afwijkingen van de genetisch gemodificeerde dieren (chimaera en transgenen)
 4. De vergunninghouder is verplicht aan toezichthoudende ambtenaren op hun verzoek inzage te verlenen in het logboek of de database.
5. De gegenereerde runderembryo's dienen na het onderzoek te worden vernietigd. Het is niet toegestaan runderen te genereren uit de runderembryo's (in slechts één aanvraag).

Aanvullende voorschriften in de LNV-beschikkingen van BBD-aanvragen

6. Indien dieren die in het kader van deze vergunning vervaardigd zijn, dan wel nakomelingen daarvan, aan derden ter beschikking worden gesteld, dan dient de vergunninghouder dit te melden aan de Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, onder vermelding van het nummer van deze vergunning, de naam van de rechtspersoon waaraan de dieren ter beschikking worden gesteld, de lijn die beschikbaar gesteld wordt en, indien bekend, het doel waarvoor de betreffende dieren gebruikt zullen worden.

Beperkingen in de LNV-beschikkingen van TVR- en BBD-aanvragen

Naast de beperkingen die de CBD stelt zijn er in de verleende vergunningen nog algemene beperkingen gesteld t.a.v. de reeds in de vergunningaanvraag opgegeven zaken als locatie en omschrijving van het onderzoek.

Opmerkingen TVR-aanvragen:

- 7, 9, 23 7 en 9 zijn voor verschillende diersoorten apart beoordeeld, omdat deze tot verschillende orden behoren en andere maatschappelijke perceptie. In aanvraag 23 worden muis en rat als toetsbare eenheid gezien vanwege zelfde biologische orde.
- 10, 11, 12 Bevatten zowel injectie van DNA als kerntransplantatie. Op verzoek van CBD is vanwege niet-vergelijkbare technieken in aanvraag 11 kerntransplantatie en in aanvragen 10, 12 en nieuwe aanvraag 11a DNA-injectie beoordeeld.
- 26, 26a Aanvraag 26 werd gesplitst omdat doelstellingen in aanvraag verschilden. Voor uitbrengen CBD-advies werden de gesplitste aanvragen (26 en 26a) ingetrokken, omdat onderzoek niet onder TVR viel.
- 29 Ook aanvraag 29 werd ingetrokken.
- 33, 33a Aanvraag 33 werd gesplitst in 33 en 33a omdat de doelstellingen (therapievormen) sterk verschilden: xenotransplantatie en gentherapie.
- 42, 43 Aanvraag 42 werd gesplitst in aanvragen 42 en 43 omdat er twee zeer onderscheiden diersoorten werden gebruikt: koudbloedigen en warmbloedigen. In deze aanvragen ging het vooral om de ontwikkeling van cellen in embryo's (o.a. voor kanker).
- 16 Voor aanvraag 16 was geen vergunning nodig. Het in kaart brengen van genen valt niet onder het BBD.
- 40, 41 Voor aanvragen 40 en 41 was geen vergunning nodig in kader van BBD, want er werd gebruik gemaakt van reeds transgene dieren in het onderzoek.
- 13, 14, 20, 21, 25, 31, 36, 42, 43 Door CBD is geadviseerd het onderzoek te bekorten tot vier jaar.
- In enkele overzichtelijke, kleine onderzoeken is door CBD geadviseerd een vergunning tot zes jaar te verlenen.
- 10, 11a, 12 Geen toestemming gegeven voor onderzoek met runderen en/of konijnen. Alleen het onderzoek met muizen was gaande. Bovendien zijn muizen, runderen en konijnen niet vergelijkbaar (zie aanvragen 7 en 9).
- 37 In 37 is geen vergunning voor genereren XI-muis verleend, omdat daarvoor een alternatief was.
- 35, 37, 38 Geen toestemming verleend voor onderzoek met rat: dat was nog niet gestart.
- Genconstructen kunnen ook van micro-organismen komen. Het gaan dan vaak om constructen waarbij in deze micro-organismen mens- of dier-identieke genconstructen zijn geproduceerd.

Aanvragen en wijzigingen van geringe aard (w) en "grottere" wijzigingen (W) in dossiers:

- 21 (w) 10 maart 1998 voor toevoegen viertal genconstructen van muis en rat. Positief besluit op 8 april 1998; geen wijziging in aantal dieren
- (w) 21 oktober 1998 voor toevoegen vijftal genconstructen van humane herkomst. Positief besluit op 27 nov. 1998; geen wijziging in aantal dieren
- 23 (w) 8 januari 1999 voor twee humane genconstructen. Positief besluit op 8 februari 1999, met 150 extra ratten.
- 37 (w) 28 juli 1998 voor twee humane genconstructen en 300 extra dieren. Positief besluit op 18 augustus 1998.
- 43 (W) 7 april 1999 voor andere kikkersoort (*Xenopus tropicalis* i.p.v. *X. laevis*). CBD-advies gevraagd. Aanvullende informatie opgevraagd over vergelijkbaarheid herkomst kikkersoorten en aantallen dieren. Positief CBD-advies (geen toename aantal dieren). Ontwerpbesluit op 30 juni 1999. Bedenking van Proefdiervrij (geen toetsbare eenheid door andere kikkersoort; daarom nieuw onderzoek). CBD vindt kikkersoorten vergelijkbaar. Positief besluit op 16 augustus 1999.

Bijlage 4 Verzamelde gegevens BBD-aanvragen

BBD-aanvragen ingediend t/m 30 september 1999

Nummers BBD-aanvragen (nummers A001, B007 en C003 werden ingetrokken dan wel waren niet vergunningplichtig).

Bij de (nog) niet afgehandelde dossiers staat een kruisje in plaats van een cijfer.

Omschrijving	A 001	A 002	A 003	B 001	B 002	B 003	B 004	B 007	B 008	B 009	B 010	B 011	B 012	B 013	C 01a	C 01b	C 002	C 003	C 004	C 005	C 006	C 007	C 008	C 009	C 010	C 011	C 012	T 25	
Biotechnologische handeling:																													
ES-celtechnieken		1		1	1	1	1		1		1	1	1	1	x	x						x	x	x		x	x	10	
ES-cellen in tetraploïde blastocysten											1	1	1	1											x			4	
DNA in (bevruchte) eicellen	x		1	1	1		1	x	1		1	1	1	1	x	x	1	x	1	x		x	x	x	x		x	x	11
YAC's en PAC's in bevruchte eicellen																x	1											1	
DNA in geslachtscellen										1																		1	
DNA in cytoplasma bevruchte eicellen										1																		1	
Genconstruct:																													
Zelfde dier(soort)		1		1		1	1	x	1	1	1	1	1	1			1	x				x	x		x	x	x	11	
Ander dier(soort) humaan				1	1					1	1	1	1	1	x	x	1	x	1			x	x	x		x		9	
Weefsel-specifiek promotor	x		1	1	1	1			1		1	1	1	1			1		1									9	
Weefsel-specifiek promotor	x		1	1	1	1			1		1	1	1	1			1		1									11	
Diersoort:																													
muis	x	1	1	1	1	1	1		1		1	1	1	1	x	x		x	1	x		x	x	x	x	x	x	12	
klauwkikker								x		1																		1	
worm																1												1	
Onderzoek:																													
fundamenteel					1					1	1		1									x	x					4	
toegepast	x	1	1	1		1	1	(x)	1			1		1	x	x	1	(x)	0	x				x	x	x	x	9	
productie								x										x	1									1	
Aard instelling aanvrager:																													
Wetenschappelijke	x	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	x	x	1			x		x	x	x	x	x	x	13	
Commercieel (productie)								x										x	1									1	
Waardering:																													
positief	-	1	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1			1	-	1									14	
negatief	-							-										-											0
Verdeeld CBD-standpunt					1					1	1		1				1		1									6	

Achtergrondrapport

BBD-aanvragen (vervolg)

*Nummers BBD-aanvragen (nummers A001, B007 en C003 werden ingetrokken dan wel waren niet vergunningplichtig)
Bij de (nog) niet afgehandelde dossiers staat een kruisje in plaats van een cijfer.*

Omschrijving	A 001	A 002	A 003	B 001	B 002	B 003	B 004	B 007	B 008	B 009	B 010	B 011	B 012	B 013	C 01a	C 01b	C 002	C 003	C 004	C 005	C 006	C 007	C 008	C 009	C 010	C 011	C 012	T 26
Ziekte/aandoening/overige aspecten:	x							x							x	x	x			x	x	x ¹	x	x		x		
Fysiologie en pathologie							1			1																		1
Neurodegeneratie/neuro-aandoeningen				1													1											3
Zintuigstoornissen																												0
Stofwisselings- en gebreksziekten										1																		1
Kanker/tumoren			1								1	1	1	1														5
(auto-)immuunziekten																												0
Ontstekingen/stollingen									1																			1
allergieën																												0
reuma																												0
Veroudering/degeneratie		1																										1
Erfelijke/aangeboren aandoeningen					1		1										1											3
productie van medicijnen																			1									1
Weefsel/orgaan:																												
algemeen											1	1	1	1			1		1									6
hart		1			1		1																					3
bloed(vaten)																												1
longen																												1
hersenen		1																										2
zenuwen				1													1											2
spieren																												0
maag																												0
darmen								1		1																		2
lever		1						1																				2
ogen																												0
huid				1																								1
gewrichten																												0

¹ Aanvraag C008 staat in het kader van onderzoek naar xenotransplantatie

Achtergrondrapport

Overwegingen en voorwaarden in afgehandelde BBD-aanvragen (vervolg)

Omschrijving	A 002		A 003		B 001		B 002		B 003		B 004		B 008		B 009		B 010		B 011		B 012		B 013		C 002		C 004			
	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV		
Overwegingen toetsbare eenheid																														
a							+	+					+	+					+	+			+	+			+	+		
B																														
c							+	+											+	+			+	+			+	+		
D							+	+					+	+					+	+			+	+			+	+		
e							+	+					+	+					+	+			+	+			+	+		
Overwegingen doelstelling																														
1.1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.3	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Overwegingen alternatieven																														
2.1					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.3																														
Overwegingen gezondheid en welzijn																														
3.1	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3.2																														
3.3																														
3.4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.5																														
Overwegingen integriteit																														
4.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4.3																														
4.4																														
Overwegingen aanvaardbaarheid																														
I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Overwegingen en voorwaarden in afgehandelde BBD-aanvragen (vervolg)

Omschrijving	A 002		A 003		B 001		B 002		B 003		B 004		B 008		B 009		B 010		B 011		B 012		B 013		C 002		C 004		
	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	CBD	LNV	
Voorwaarden CBD (zie bijlage 2)																													
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	+	+			+	+			+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+	
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+
4			+	+	+	+							+		+		+		+		+		+		+				
5																													
6									+	+																			
7													+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
8																	+		+		+		+		+				
9																												+	+
Beperkingen (t.o.v. de aanvraag)																													
looptijd								+	+					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
aantal dieren																													
diersoort																													
genconstructen																													
Biotechnologische handeling																													

Opmerkingen BBD-aanvragen:

A002 voor 3.1 ernstiger schade verwacht

A003 voor 3.1 negatief effect te verwachten

voor 4.1 eigenheid dier wordt veranderd

voor 4.2 uiterlijk verandert bij huidtumoren

m.b.t. I en II wordt over substantieel doel gesproken

t.a.v. beperking aantal dieren is het maximum dat CBD vermeld (1150) op grond van gegevens van aanvrager door LNV teruggebracht naar 550

B001 voor 2.1 ook alleen met zoogdieren

voor 3.1 door DEC ook matig ingeschat; ook overerfbare schade

voor 4.1 ook verstoring embryonale ontwikkeling

m.b.t. I en II wordt over substantieel doel gesproken; geen alternatieven

Opmerkingen BBD-aanvragen (vervolg):

- B002 Aanvullend bij doelstelling wordt gesteld dat de financiering door NWO, NHS en EC is gebaseerd op wetenschappelijke toets voor 3.1 geldt niet voor groep van promotorconstructen; mogelijk langdurige en overerfbare afwijkingen in functioneren voor 4.1 ook aantasting van embryonale ontwikkeling voor 4.2 kans bestaat dat bij deel van dieren zelfredzaamheid ernstige problemen geeft door ernstige hartproblemen m.b.t. I substantieel doel, geen alternatief, toepassing mogelijk m.b.t. III heeft meerderheid deze argumenten, een minderheid onderschrijft ze niet Looptijd is beperkt tot vijf à zes jaar (2004, de eerste beoordelingsdatum van de aanvrager) i.p.v. negen à tien jaar t.a.v. toetsbare eenheid is na hoorzitting/bedenkingen tekst aangepast, inhoudelijk is niets veranderd. In beschikking zijn bedenkingen en reacties van CBD meegenomen.
- B003 voor 3.1 sommige dieren mogelijk langdurige en overerfbare afwijkingen voor 3.5 DEC zal uitvoering vervolgonderzoek bekijken, m.n. voor vaststellen vastenperiode voor 4.1 embryonale ontwikkeling wordt ook verstoord, dat is ook aantasting integriteit voor 4.2 effecten zijn onvoorspelbaar, maar dat is inherent aan het onderzoek na hoorzitting/inbrengen bedenkingen geen nieuw CBD-advies; in beschikking zijn bedenkingen en reacties daarop van CBD meegenomen.
- B004 n.a.v. hoorzitting en schr. Bedenkingen geen nieuw CBD-advies. In beschikking zijn bedenkingen en reacties van CBD meegenomen.
- B008 n.a.v. schriftelijke bedenkingen DB is in advies en beschikking extra voorwaarde opgenomen: voorwaarde 7
- B009 Stofwisselingsziekten hebben betrekking op hormonale afwijkingen.
Bij 2.1: eiwitten Xenopus lijken sterk op die van mens ten aanzien van dit bepaalde onderzoek.
Bij 2.2: als elders bepaalde transgene lijnen dan geen vergunning hiervoor in deze aanvraag.
Bij 3.1: in regel geen schade aan embryo's. Ernstige belemmeringen mogelijk bij volwassen dieren. Om eieren en embryo's te verkrijgen, hoeven dieren minder "geplaagd" te worden omdat deze buiten de dieren zijn; op zich alternatief voor zoogdier.
Bij 4.1: genconstructen injecteren in cytoplasma die niet integreren en na verloop van tijd worden afgebroken vallen onder BBD; aantasting van genomische integriteit is niet uit te sluiten.
Bij III: ethische bezwaren zijn niet doorslaggevend of zwaarwegend, dat is interpretatie van CBD voor art. 66 lid 3 onderdeel b GWWD; onderzoek met minder complexe diersoort maakt handelingen meer acceptabel.
n.a.v. bedenking DB heeft CBD opnieuw gediscussieerd over verhouding substantieel belang en ethische bezwaren in fundamenteel onderzoek. Minderheid is in tweede advies van mening dat ethische bezwaren niet opwegen tegen het belang van mogelijke kennisvermeerdering. Er is derhalve voor minderheid geen substantieel belang.

Opmerkingen BBD-aanvragen (vervolg):

B010 m.b.t. toetsbare eenheid wordt injectie van (gemodificeerde) ES-cellen in tetraploïde blastocysten gezien als vergelijkbaar met ES-t/m celtechnieken en micro-injectie van DNA. De tetraploïde blastocyst (=embryo) wordt geparasiteerd door ES-cel. Embryo wordt instrumenteel

B013 gebruikt. T.o.v. ES-celtechnieken bespaart het "tussen"-dieren (4 tot 10 per lijn), die kort leven zijn beschoren en vrijwel geen ongerief hebben. In natuurlijke omstandigheden resorbeert lichaam minder levensvatbare embryo's. (In vergelijking met abortus bij mens. Wordt in maatschappij abortusvrucht niet als individu gezien, dan tetraploïd embryo ook niet.)

Bij 1.1 merkt CBD op dat ze het betreurt als betrokkenheid van farmaceutische industrie leidt tot niet openbaar komen van onderzoeksgegevens.

Bij 1.3 plaatst de CBD een "maar": ze is niet overtuigd dat er succesvolle therapieën komen. Muis is ook niet zodanig goed modeldier dat je daarop blindelings kunt vertrouwen voor toepassing bij mens (dit geldt niet voor B011).

Bij 2.1: dit onderzoek moet met gewervelde dieren worden gedaan.

2.2: minderheid heeft bezwaren tegen formulering vraagstelling en doelstelling, omdat daardoor alleen gg-muizen kunnen worden gebruikt.

3.1: bij B010 ernstig ongerief voor substantieel aantal dieren

Bij B011 ernstig ongerief voor een deel van de dieren

Bij B012 ernstig ongerief voor substantieel aandeel, circa 10%, dieren

Bij B013 ernstig ongerief bij enkele dieren en overerfbare afwijkingen.

4.1: verstoring van embryonale ontwikkeling

4.2: bij substantieel aandeel ernstig

Minderheid vindt dat geen sprake is van aantoonbaar substantieel belang dat opweegt tegen ernstige aantasting van integriteit.

Minderheid vindt dat breder begrip van "alternatief" zou moeten worden gebruikt en daarbij een ruimere vraagstelling formuleren.

Voorwaarde met betrekking tot raadplegen proefdierdeskundige DEC wordt niet overgenomen, omdat als besloten ligt in de WOD als onderzoeksplan moet worden voorgelegd aan DEC. Andere voorwaarde betreffende openbaarheid van gegevens wordt niet als voorschrift meegenomen door LNV, maar daarvoor wordt in het vervolg wel aandacht gevraagd in het aanvraagformulier voor een vergunning.

M.b.t. beperking in looptijd wordt aangegeven dat de ethiek zich naast voortgang in biotechnologisch onderzoek ontwikkelt.

Toegevoegd op grond van bezwaar DB: voorwaarde 7

C002 m.b.t. het toetsen van deze aanvraag acht een CBD-minderheid nu onmogelijk binnen het ontwikkeling zijnde toetsingskader een beoordeling uit te voeren. De gevolgen voor de gezondheid en het welzijn en voor de integriteit zijn niet bekend. Deze minderheid stelt daarom voor vanwege het 'nee, tenzij' beleid voor onbepaalde tijd een algemene vrijstelling van de vergunningplicht m.b.t. onderzoek bij de *C. elegans* in te voeren. Meerderheid wil echter wel toetsen

m.b.t. het doel wordt gesteld door de CBD dat de *C. elegans* een geschikte diersoort is voor het uitvoeren van functionele testen van genen.

m.b.t. alternatieven is volgens de CBD de *C. elegans* als meercellig dier zeer geschikt voor onderzoek naar aantal mechanismen in de mens.

De worm heeft een klein zenuwstelsel, het genoom is nagenoeg bekend en hij is in korte tijd transgeen te maken.

m.b.t. G&W zijn er geen zinvolle uitspraken te doen over de beleving van het welzijn gezien het geringe zenuwstelsel. Veranderingen in gedrag kunnen aanwijzing zijn.

bij 4.1: ook het inbrengen YAC's en PAC's is aantasting van de genotypische integriteit.

m.b.t. de fenotypische integriteit wordt gesteld door de CBD dat aantasting van uiterlijk en gedrag niet zijn uitgesloten.

m.b.t. de aanvaardbaarheid stelt de CBD dat financiering door de NWO en via collectebussen het onderzoek relevant en voldoende belang maakt. LNV neemt als argument ook IV mee als zijnde gebruikt door CBD, hoewel dat niet expliciet het geval is.

Opmerkingen BBD-aanvragen (vervolg):

C004 M.b.t. doel merkt CBD op dat dit onderzoek voor het produceren van medicinale stoffen in melk van muizen het korte termijn doel is om tot het primaire doel te komen: productie van medicinale eiwitten in melk van transgene zoogdieren (lange termijn). In eerdere TVR-aanvragen (7, 9 en 10) is aangegeven dat deze productie dusdanig van belang zou kunnen zijn dat (on)mogelijkheden van dergelijke productiemethoden binnen randvoorwaarden zouden moeten worden onderzocht. Hier is sprake van onderzoeksfase, nog geen productiefase.

T.a.v. alternatieven is er geen alternatief voor het korte termijn doel volgens de CBD. De meerderheid van de CBD ziet de productie van dit eiwit echter uitsluitend als een "model" en beschouwt het vooralsnog niet als een illusie dat bepaalde "gevaarlijke" eiwitten uitsluitend in genetisch gemodificeerde dieren gemaakt kunnen worden. Ook voor het doel op langere termijn, namelijk het zonder schadelijke bijeffecten produceren van bepaalde biomedische eiwitten, die in zuivere vorm voor productiedieren schadelijk zouden kunnen zijn, in de melk van transgene zoogdieren, zou dan geen alternatief bestaan.

bij 3.1. geldt dat vervolghandelingen, met name het melken van muizen, kunnen leiden tot schade aan G&W. Over het scheiden van muismoeders en pups en het melken van muizen is nog niet veel bekend. De fase van melken is echter van korte duur.

bij 4.2. geen aantasting van fenotypische integriteit.

t.a.v. aanvaardbaarheid is er een minderheid die het doel van het onderzoek niet waardevol genoeg acht om het nee, tenzij op te heffen, mede omdat er ook alternatieven bestaan voor lange termijn doel.

M.b.t. de voorwaarden stelt de CBD dat bij meer dan gering (voor 't eerst deze formulering) ongerief de dieren binnen 24 uur moeten worden gedood en het onderzoek moet stoppen. Onderzoek mag pas starten als het mogelijk is het bioactieve molecuul in een bacterieel systeem volledig te inactiveren.

Bijlage 5 Bedenkingen in BBD-aanvragen

Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen A002, A003 en B001

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
A002	4 van 4	Afw. G&W	1. Te gering belang; opofferen dierlijk leven past daarbij niet, ook niet voor mogelijk afwenden menselijk levensgevaar.	burger 1	S	1. Er is geen alternatief; levensbedriegende ziekte voor kinderen, daarom substantieel belang.	Niet
		Afw. Integriteit	2. Alle leven verdient respect.	burger 1	S	2. In afweging is ook respect voor leven en lijden van dieren betrokken.	Niet
		Afw. Moreel	3. Mens mag fundament Schepping niet aantasten.	burger 2	S	3. Verschillende opvattingen in maatschappij over schepping of niet. Er is maatschappelijke consensus over beschermwaardigheid en respect voor integriteit dieren.	Niet
		Afw. Gevolgen gm	4. Onvoorziene gevolgen genetische manipulatie niet te overzien.	burger 2	S	4. Veiligheidsaspecten worden meegenomen in vergunningverlening COGEM.	Niet
A003 B001			Geen			n.v.t.	n.v.t.

Toelichting

- In kolom 1 staat het dossiernummer waarop de bedenking betrekking heeft. Daarnaast staat in deze kolom ook aangegeven of de ingediende bedenking ook betrekking heeft op een ander dossier (met +<betreffende dossiernummer>) dan wel ook van algemene aard is (met +alg).
- In de kolom "Aantal" staan twee getallen, bijvoorbeeld zoals hierboven "4 van 4". Dat betekent dat in deze rij 4 van de 4 bedenkingen staan die in totaal op de ontwerpbeslissing van deze aanvraag (vermeld in de eerste kolom) zijn ingediend. In dossier B008 zijn de bedenkingen over meerdere rijen verdeeld; dan staat er bijvoorbeeld "9 van 31". Dan houdt dit in dat in de betreffende rij (vaak op één blad) 9 van de totaal 31 bedenkingen die zijn binnengekomen op dit dossier.
- Voor de afkortingen in de kolommen 3 en 5 wordt verwezen naar de afkortingenlijst. Eén uitzondering: "Afw. CBD-Mih" betekent "Afweging van de CBD-minderheid".
- De afkortingen "M" en "S" in kolom 6 staan voor mondeling respectievelijk schriftelijk.
- n.v.t. in de laatste kolom is: niet van toepassing

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B002 en B003

Aanvraag	Aantal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B002	7 van 7	TE	5. Twee technieken in B002 zijn geen toetsbare eenheid.	DB	M	5. De twee technieken vormen samenhangend geheel met specifieke doelstelling, vergelijkbaar oordeel over alternatieven en vergelijkbare te verwachten gevolgen voor G&W.	t.a.v. woorden, niet inhoudelijk.
+B003		Doel	6. Korte en lange termijn doel worden als twee niveaus van toetsing door elkaar gehaald.	DB	S	6. Verschillende onderzoeken dragen bij aan uiteindelijke behandeling van ziekte. Aantallen dieren en effecten op ongerief wegen mee.	m.b.t. aantal dieren niet
		G&W	7. Wat houdt zo spoedig mogelijk doden in.	DB	S	7. Binnen enkele uren (LNV heeft "onverwijld" laten staan).	niet
+B003		Integriteit	8. Nadere aanduiding van integriteit en intrinsieke waarde.	DB en RL	S	8. Enerzijds wijzigingen in het genoom en anderzijds de effecten op uiterlijk, gedrag en zelfredzaamheid. Kwantitatieve aanduidingen daarbij zijn: gering, matig en ernstig.	niet
+B003		Doel	9. Resultaten en eventuele baten voor mensen zijn onvoorspelbaar.	DB en RL	S	9. Het is aannemelijk en beredeneerbaar dat onderzoek op termijn bijdraagt aan therapie. Wel zal CBD in vervolg explicieter vragen naar stappen in onderzoek voor lange-termijn-doel. Aantal dieren weegt CBD mee.	niet
		Afw. CBD-Mih	10. Minderheidsstandpunt van ethische bezwaren in CBD niet meegewogen in besluit. Dit betekent dat er ethische bezwaren bestaan. (zie ook bedenking 54 en 79)	DB en RL	S	10. Het is de verantwoordelijkheid van de minister om te wegen. Elk ethisch argument is nog geen ethisch bezwaar in de zin van art. 66, lid 3, onderdeel b van GWWD. In advies zal standpunt minderheid nader worden gespecificeerd met "ernstige" of "doorslaggevende ethische bezwaren". (zie ook reactie op bedenking 54)	verduidelijkt
+B003		G&W	11. Onvoorspelbaarheden m.b.t. aantasting G&W en integriteit dieren.	RL en DB	S	11. Twee aspecten: beoogde of verwachte en niet-voorzien of onbedoelde effecten. Bij mogelijk ernstig ongerief dieren doden en welzijnsdagboek bijhouden.	niet
B003 (zie ook B002)	1 van 1	Afw. G&W	12. Het is onaanvaardbaar dat ernstig lijdende dieren in leven gelaten mogen worden "om het in stand houden van de genetisch gemodificeerde stam".	AKB	M	12. Over in leven laten bij ernstig lijden t.b.v. bereiken doel onderzoek worden ook vooraf met DEC afspraken gemaakt. Het is de CBD onduidelijk waarom in het besluit de tussen haakjes geplaatste zinsnede is toegevoegd.	zinsnede weg

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B004

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B004	4 van 4	TE Doel	13. Geen toetsbare eenheid door verschillende doelstellingen.	DB	S	13. Doelstellingen liggen in elkaars verlengde, daarom eenheid.	niet
		Alternatieven	14. Er is een rat is als alternatief voor muis met vergelijkbaar genconstruct.	DB	S	14. Rat is niet een werkelijk alternatief, heeft alleen toegevoegde waarde.	niet
		Doel	15. Het is een blind trial and error onderzoek.	DB	S	15. Vergunning is beperkt tot aangegeven processen, daarom geen trial and error.	vermelding genlijnen.
		TE Technieken	16. Beide technieken (ES en micro-injectie) alleen vanuit reductionistische, materialistische visie ethisch vergelijkbaar.	burger 3	S	16. Deze visie wordt in samenleving niet breed gedeeld.	niet

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B008

Aanvraag	Aantal	Code	Onderwerpen ¹	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B008	9	TE	17. De aanvraag is geen toetsbare eenheid (ook schriftelijk ingediend)	burger 4	M	17. Het onderzoek voldoet aan de vijf voorwaarden m.b.t. de vergelijkbaarheid van de technieken voor de gevolgen.	niet
+alg	van 31	Afw. G&W	18. Bezwaar tegen schadeopvatting CBD; fundamenteel verschil tussen "niet-kwaad doen" en "wel-doen".	burger 4	M	18. Geen begaanbare weg uit dit dilemma. Doel moet substantieel zijn. Verplichtingen jegens mensen wegen zwaarder dan jegens dieren. Morele status tussen mens en dier verschilt.	niet
+alg		Doel	19. Onvoldoende aangetoond dat onderzoek bijdraagt aan doel op lange termijn.	DB en AVS	S	19. Bereiken doel lange termijn is afhankelijk van te bereiken doel op korte termijn. Er is wetenschappelijk kader en er zijn al enige resultaten geboekt.	niet
+alg		Afw. Doel	20. Er ontbreken wegingscriteria voor afweging ethische bezwaren en belang van doel.	DB	S	20. Het lijkt redelijk op grond van beschikbare informatie dat integriteit niet onaanvaardbaar wordt aangetast.	niet
+alg +B009		Afw. Algemeen	21. Duidelijk toetsingskader ontbreekt. Relatie met uitspraak minister in brief aan TK (28-11-91): "Bij de vaststelling of en in welke mate de G&W mag worden aangetast speelt de erkenning van de intrinsieke waarde van dieren een belangrijke rol".	DB	S	21. Meerderheid CBD meent dat substantieel gezondheidsbelang van mensen moet worden afgewogen tegen mate aantasting G&W en integriteit dieren. Daarbij moet doel een substantieel belang dienen en er mogen geen reële alternatieven zijn. Bij ernstig ongerief dieren binnen 24 uur doden.	niet
+B009		G&W	22. Bezwaar tegen verlenen van toestemming om "ernstig benadeelde dieren" in leven te laten.	DB	S	22. Bij ernstig ongerief onderzoek met (gebruik van) dier willen voortzetten dan expliciet beoordeling van DEC vragen.	niet
+B009		Afw. Alternatieven	23. Bezwaar tegen de wijze waarop naar de alternatieven wordt gekeken: moet breder. (zie ook bedenking 57 en 66)	DB, NoGen en ADV	S	23. De verschillende onderzoekslijnen zijn geen alternatieven die elkaar uitsluiten. Meerderheid CBD meent dan ook dat voor onderzoek met transgene dieren geen alternatief bestaat.	niet
+B009		Opzet onderzoek	24. Onderbouwing voor benodigde aantal dieren ontbreekt.	DB	S	24. Vuistregel is dat 3x150 dieren nodig zijn voor genereren van een lijn. Indien mogelijk worden volgens onderzoekers bestaande lijnen aangeschaft. Exacte aantal daarom moeilijk te geven.	niet
+alg +B009		Gebruik gg-dieren	25. Er wordt niets geregeld voor vervolghandelingen met transgene muizen.	DB	S	25. In vervolg wordt dat meegenomen in beschikkingen: meldplicht van vergunninghouder aan vergunningverlener.	voorwaarde opgenomen

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B008 (vervolg)

Aanvraag	Aantal	Code	Onderwerpen ¹	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B008 +alg	10 van 31	G&W	26. Doelbewust worden dieren geproduceerd die worden aangetast in G&W en opgeofferd voor onderzoek.	AVS	S	26. Toetsing is daarvoor nodig.	niet
+alg		Alternatieven	27. Zoeken naar alternatieven is bij voorbaat uitgesloten.	AVS	S	27. Dat blijkt niet uit beantwoording van vraag door aanvrager op het aanvraagformulier (III, 2d)	niet
+alg		TE Technieken	28. Het genetisch modificeren van eicellen, het laten ontwikkelen ervan en van ES-cellen tot transgene dieren en het experimenteren ermee zijn geen toetsbare eenheid.	AVS	S	28. CBD buigt zich voornamelijk over eerste twee; ze liggen in elkaars verlengde. Detailbeoordeling doet niet CBD, maar DEC.	niet
		Genen	29. Termen "DNA-constructen" en "genen die coderen voor" zijn te uitgebreid voor ethische toetsing.	AVS	S	29. Er is een nadere aanduiding gemaakt. Daaraan zijn onderzoekers gebonden.	niet
		Genen	30. Inbrengen van soortvreemd DNA is niet duidelijk genoeg.	AVS	S	30. Niet de herkomst maar de aard van het DNA is bepalend voor de effecten. Genoom van mens en muis hebben zeer veel overeenkomst.	niet
		G&W	31. Dieren bij ernstig ongerief binnen 24 uur doden (voorschrift 2) is een zodanige formulering dat benadeling van G&W dieren een doelstelling van het onderzoek kan worden.	AVS	S	31. Deze interpretatie strijdt met de bedoeling ervan.	niet
		G&W	32. Waarom advies CBD om bij ernstig ongerief binnen 24 uur te doden, niet overgenomen. (zie ook bedenking 61)	AVS	S	32. CBD heeft dat geadviseerd. (LNV heeft "onverwijld" gehandhaafd, want dieren dienen zo kort mogelijk te lijden.)	niet
		Melding effecten. Oz. geg. openbaar.	33. Onduidelijk welke onverwachte (bij)effecten moeten worden gemeld.	AVS	S	33. Onderzoekers hebben aangegeven dat matig of ernstig ongerief niet waarschijnlijk is.	niet
			34. Inzicht nodig in logboeken en database onderzoeken, bijv. op internet.	AVS	S	34. Daarover gaat CBD niet. (LNV: Vooraf is bij vergunningverlening gelegenheid voor ruime maatschappelijke inbreng. Daarnaast is logboek een intern document van vergunninghouder dat hij bij controle door toezichthoudende ambtenaren ter inzage moet geven.)	niet
		Doel	35. CBD neemt hoofddoelstelling "het maken van genetisch gemodificeerde muizen" zonder meer over.	AVS	S	35. Op pagina 2 van advies wordt expliciet een ander doel vermeldt. Dit onderzoek kan uitsluitend in vivo.	niet

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B008 (vervolg)

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen ¹	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B008 +alg	9 van 31	Instr. gebruik dier	36. Instrumenteel gebruik van dieren.	NoGen en ADV	S	36. Daarvoor is het nee, tenzij van de GWWD.	niet
+alg		Beoor- delende inst.	37. Wetenschappers oordelen over toelaatbaarheid experimenten.	NoGen en ADV	S	37. Dit slaat op functioneren DEC's. Daartoe heeft CBD geen taak.	niet
+alg		Alternat- ieven Taalge- br. CBD	38. AMC wil geld verdienen door patent. Is dit onderzoek de beste oplossing? 39. CBD hanteert "verhullend" taalgebruik.	NoGen en ADV burger 4	S S	38. Daarover laat de CBD zich niet uit. Er zijn geen goede alternatieven. 39. De CBD spant zich alles zo duidelijk mogelijk te zijn. Deze kritiek richt zich uitsluitende tegen de gekozen formulering over de afweging van de aanvaardbaarheid van dit onderzoek. De interpretatie van burger 4 acht de CBD niet redelijk, gezien wat in het advies staat.	niet niet
+alg		Afw. G&W	40. "onaanvaardbaar" is niet deontologisch in "Gelet op het belang van de doelstelling zijn de mogelijke gevolgen voor G&W niet aanvaardbaar".	burger 4	S	40. Dat is niet noodzakelijk. Er wordt altijd een afweging gemaakt, ook als het doel niet substantieel is.	niet
+alg		Afw. Moreel	41. CBD moet in adviezen dieper ingaan op ethische bezwaren in maatschappij.	burger 4	S	41. De betreffende passages spreken tot op zekere hoogte voor zichzelf wanneer ze worden gelezen in het verband van het advies.	niet
+alg		Afw. Doel	42. Afweging is onvolledig. Onderzoekers hebben ook opbrengsten.	burger 4	S	42. Dit lijkt op een rekensom. Die maakt de CBD niet.	niet
+alg		Afw. Doel	43. Mens is sterfelijk en zal uiteindelijk aan iets sterven. Onderzoek naar dodelijke ziekte is op zichzelf nog geen voldoende rechtvaardiging voor laten doorgaan onderzoek.	burger 4	S	43. Dat dit bespreekbaar wordt gemaakt wordt onderschreven. Dit kan van belang zijn in besteding van middelen en sturen van onderzoeksinspanningen. CBD kan dit niet oplossen. Veel mensen sterven ook voortijdig (op jonge leeftijd) aan deze aandoeningen.	niet
+alg		Afw. Al- gemeen	44. Onduidelijk wat "alles overwegende" wordt afgewogen.	burger 4	S	44. CBD vat in deel II van haar advies het voorgaande samen door een afweging te maken m.b.t. de aanvaardbaarheid van het onderzoek. De integriteit van een dier kan zijn aangetast, maar deze kan niet zodanig ernstig zijn dat kan worden gesproken over een ethisch bezwaar in de zin van art. 66, lid 3 onder b GWWD.	niet

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B008 (vervolg) en B009

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen ¹	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B008 +alg +alg +alg	3 van 31	Afw. Algemeen	45. Afweging CBD is niet neutraal/onpartijdig.	burger 4	S	45. zie reactie bij bedenking 18 m.b.t. schade-opvatting van de CBD 46. De afweging is meer van kwalitatieve aard. 47. CBD realiseert zich dat en besteed uitvoerig aandacht aan gevolgen handelingen voor G&W en integriteit.	niet
		Afw. Algemeen	46. De afweging vindt plaats in een "black box", waaruit vervolgens een antwoord rolt.	burger 4	S		niet
		Afw. G&W	47. Lijden van proefdieren moet door CBD zichtbaar worden gemaakt. Alle aspecten van het probleem moeten voor het voetlicht komen.	burger 4	S		niet
B009 (zie ook B008)	2 van 2	Afw. Dier-soort	48. Distantie van CBD handelingen acceptabel acht omdat met een lagere diersoort handelingen "gemakkelijker" uitgevoerd kunnen worden door minder besef van zijn omgeving.	AVS	S	48. Omdat amfibieën eieren leggen hoeven eieren niet geoogst, vindt embryonale ontwikkeling buiten lichaam plaats en zijn geen draagmoeders nodig. Klauwkikker is minder complex dan muis. Hij kan lijden; de betekenis ervan moet anders ingeschat dan die van zoogdieren. Bewustzijnsniveau is anders omdat brein van vogels en zoogdieren 10 x zo zwaar is als van vissen, reptielen en amfibieën. Centrum voor leerprocessen (telencephalon) is veel minder ontwikkeld bij amfibieën. Bij minder complexe diersoorten domineert procedureel gedrag (instinct) hogere vertebraten hebben ook declaratief gedrag (associatief vermogen). Lagere vertebraten zijn koud-, en hogere warmbloedig. 49. Opnieuw bediscussieerd in CBD; dat leidde tot meerderen minderheidsstandpunt. Laatste standpunt gaat om verhouding fundamenteel onderzoek en substantieel belang. Minderheid acht ethische bezwaren groter dan de mogelijke kennisvermeerdering, dus geen substantieel belang.	niet
		Afw. Doel	49. Dit onderzoek zou onvoldoende substantieel zijn, ware het niet dat het hier gaat om klauwkickers, een "lagere diersoort", waarbij bepaalde handelingen "makkelijker" uitgevoerd kunnen worden en die minder besef heeft van zijn omgeving.	DB	M		Niet; wel is minderheidsstandpunt vermeld

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B010

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B010 +alg +B011 +B012 +B013	4 van 13	Afw. G&W	50. Als gevolgen voor G&W onduidelijk of onvoorspelbaar zijn, zeer terughoudend omgaan met vergunningverlening.	DB	S	50. Vaak onzeker of (in welke mate) beoogde of verwachte effecten optreden en bij explorierend onderzoek altijd kans dat er niet voorzienbare, onbedoelde effecten optreden. In afweging belang van doel m.b.t. acceptatie onvoorspelbare effecten en in kader van onderzoek gewenste negatieve effecten afgewogen. Daarvoor voorwaarden opgenomen: dieren doden bij ernstig ongerief en welzijnsdagboek bijhouden.	niet
+alg +B011 +B012 +B013		Doel	51. Onvoldoende duidelijk aangegeven wat uiteindelijke doel is met de onderzoeken m.b.t. ontwikkelen diagnostische methoden en therapieën voor kanker.	DB	S	51. Op korte termijn inzicht verwerven is volgens CBD naar alle waarschijnlijkheid realiseerbaar. Of op lange termijn het vinden van een therapie mogelijk is, is onduidelijk. Onderzoek gebeurt in wetenschappelijk kader. Het is duidelijk hoe verworven inzichten kunnen bijdragen aan diagnostische methoden en therapieën. Het is echter onzeker of dat slaagt.	niet
+alg +B011 +B012 +B013		Gebruik gg- dieren	52. Er is niets gereguleerd m.b.t. eventuele vervolghandelingen. GGO-dieren kunnen worden gebruikt en gefokt voor ander doel dan waarvoor vergunning is gegeven.	DB	S	52. CBD is zich dat bewust. CBD acht het van belang inzicht te hebben in ter beschikking stellen van GGO-dieren. Daarom in vervolg als voorwaarde opnemen dat dit moet worden gemeld aan vergunningverlener. Adviezen worden ook zo gewijzigd.	meldplicht opgenomen en als voorwaar- de.
+ alg +B011 +B012 +B013		Afw. Doel	53. Bezwaar tegen proportionaliteitsbeginsel. (On)aanvaardbaarheid van gevolgen voor dieren lijkt geheel afhankelijk van doel experimenten en aanwezigheid alternatieven.	DB	S	53. In geval van bio-medisch onderzoek waarmee substantieel gezondheidsbelang mens is gemoeid, is afweging tegen mate aantasting G&W en integriteit dieren nodig. Onderzoek dient van fundamenteel belang te zijn er mogen geen reële alternatieven zijn. "Nee, tenzij" blijft hiermee gehandhaafd. Voorwaarden opgenomen om ernstige aantasting te beperken: binnen 24 uur doden en indien blijven leven noodzakelijk voor onderzoek dan laten toetsen door DEC.	niet

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B010 (vervolg)

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B010 +B012	2 van 13	Afw. CBD-Mih	54. Bij verdeeld advies CBD zouden dieren voordeel van twijfel moeten krijgen. Het is niet aanvaardbaar dat vergunning wordt verleend als deel van CBD meent dat er alternatieven zijn. (deze bedenking is sterk vergelijkbaar met bedenking 10 en 79)	DB	S	54. Formeel is het aan de minister wat daarmee te doen. Met evenveel recht kan in dergelijke situatie het voordeel gegeven worden aan de onderzoekers. Het toekennen van voordeel aan dieren komt feitelijk neer op vetorecht van elk afzonderlijk CBD-lid. Dat is ongewenst omdat het strijdig is met een van de doelstelling van de instelling van de CBD: ethische argumenten moeten op tafel komen en worden bediscussieerd, opdat duidelijk wordt waar ethische grenzen liggen. CBD weerspreekt dat uitkomst van discussie op voorhand vaststaat omdat vaste minder- en meerderheden zouden bestaan. Discussie gebeurt op grond van argumenten. In advies kan daaraan niet volledig recht worden gedaan door de dynamiek van het proces bij opstellen van een advies.	niet
+B011 +B012 +B013		Doel	55. Bedenkingen tegen aanname dat dit onderzoek bijdraagt aan lange-termijn-doelstelling, te weten genezing van kanker.	DB	S	55. Vooraf is dit zelden duidelijk. Al is duidelijk hoe onderzoek loopt, het is onzeker of doel wordt gerealiseerd. Voortgang in onderzoek naar kanker gaat stapsgewijs; veelbelovend onderzoek kan uiteindelijk weinig opleveren. Dat is inherent aan wetenschappelijk onderzoek. Naarmate meer onzekerheden over beoogde traject en haalbaarheid, dan vergunning voor kortere periode dan aangevraagd of zelfs geen vergunning. In dit geval terug van 10 naar 5 jaar. CBD houdt in beoordeling rekening met aantal dieren dat op lange termijn nodig is en ernstige ongerief dat daarbij kan optreden.	niet

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B010 (vervolg)

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B010 +B011 +B012 +B013	5 van 13	Onderzoeks-opzet	56. Bezwaar tegen algemene formulering onderzoek(sdoelstellingen). Welke tumoren, kanker en genen is niet duidelijk. Evenmin hoeveel muizen en –lijnen is niet duidelijk; ook wat met muizen wordt gedaan is niet duidelijk.	DB	S	56. Aanvragers hebben op verzoek van CBD twee aanvragen gesplitst (in vier). NKI doet onderzoek naar aspecten en mechanismen van kanker. Onderzoek niet gericht op bepaalde vorm van kanker. Relatie met genen is doel. Elk van de vier aanvragen krijgt een eigen accent. Minimaal 150 dieren per lijn. Onderzoekers zijn gebonden aan in vergunning genoemde maximale aantal dieren. Het gebruik van GGO-muizen is onderworpen aan toetsing door DEC van NKI.	Niet
+ alg +B011 +B012 +B013		Afw. Alternatieven	57. Bezwaren tegen wijze waarop alternatieven worden bekeken. CBD hanteert “en-en” benadering i.p.v. “nee, tenzij”. (zie ook bedenking 23 en 66)	DB	S	57. Onderzoekslijnen verschillen wezenlijk van elkaar. Ze kunnen elk op hun wijze bijdragen aan doel onderzoek. De verschillende lijnen zijn geen alternatieven die elkaar uitsluiten. Onderzoek met GGO-dieren is een van de mogelijkheden volgens meerderheid CBD is daarvoor geen alternatief. Hoewel veel nog onduidelijk is, wordt deze benadering veelbelovend geacht t.b.v. een ernstige ziekte in maatschappelijk opzicht.	niet
+B011 +B012 +B013		Alternatieven	58. Eenzijdige visie op kanker als genetisch probleem in adviezen van CBD.	DB	S	58. De context waarin dit zou blijken moet goed worden gelezen. Voor het verwerven van de gewenste inzichten is er geen alternatief onderzoek.	niet
+B011 +B012 +B013		TE Technieken	59. De techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van tetraploïde embryo's is niet vergelijkbaar met de beide andere technieken.	DB	S	59. Bij de afweging van deze techniek zijn andere ethische overwegingen gebruikt, maar per saldo verschilt de ethische toelaatbaarheid niet noemenswaardig van die van de andere twee.	niet
+B011 +B012 +B013		Alternatieven	60. Doelstelling van onderzoek is zodanig geformuleerd dat gebruik van transgene dieren inherent is aan bereiken doelstelling.	DB	S	60. Dit betreft volgens CBD de alternatievenkwestie. Zie hiervoor reactie op bedenking 57.	niet

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen B010 (vervolg), B011, B012 en B013

Aanvraag	Aantal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
B010 +B011 +B012 +B013	2 van 13	G&W	61. De minister heeft in beschikking het voorschrift van CBD overgenomen om ernstig lijdende dieren binnen 24 uur te doden. (zie ook bedenking 32)	AVS ¹	S	61. De CBD heeft dit inderdaad geadviseerd.	niet
		Afw. CBD-Mih	62. Het "nee, tenzij" beleid krijgt een juiste uitleg in het minderheidsstandpunt van de CBD m.b.t. aanvraag B010. (zie ook bedenking 84)	burger 4	S	62. Bedenkingen hebben vorm van essay waarin aan de hand van de ethische theorie wordt ingegaan op toetsingskader van de CBD en de wijze waarop dat in advies B010 is gehanteerd. Minderheid CBD kan zich in grote lijnen vinden in dit betoog. Meerderheid ziet geen aanleiding haar standpunt aan te passen. Er zijn geen wezenlijk nieuwe gezichtspunten en argumenten. T.a.v. belang van het doel, haalbaarheid van het doel en de beschikbaarheid van alternatieven wordt verwezen naar reactie op bedenkingen van Dierenbescherming. CBD is wel van mening dat er aanleiding is in een later stadium uitvoeriger stil te staan bij de wijze waarop bedenker de manier van toetsen analyseert en bekritiseert.	niet
B011 (zie B010)							
B012 (zie B010)							
B013 (zie B010)	1 van 1	Integri- teit SPF- dier	63. Het houden van dieren onder SPF-omstandigheden zou moeten worden beschouwd als een aantasting van de integriteit van de dieren.	DB	S	63. Op zichzelf is dat geen aantasting van de integriteit. Wel is er sprake van aantasting van het welzijn van de dieren wanneer de GGO-dieren in een pathogeen vrije omgeving moeten leven.	niet

¹ AVS heeft 7 bedenkingen vier dagen te laat ingediend; ze zijn als opmerkingen behandeld. De aard van de opmerking is vergelijkbaar met al reeds eerder ingediende bedenkingen. Daarom zijn ze niet opgenomen in deze tabel.

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen C002

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
C002 + alg +C004 +C004	7 van 8	Afw. G&W	64. Er is niets bekend over pijngevoelens of gevoelens welbevinden bij de <i>C. elegans</i> . Daarom is geen ethische beoordeling en belangenafweging mogelijk. Met inbrengen menselijke genen kan ook menselijk vermogen tot pijnbeleving worden ingebracht (zie ook bedenking 67, 70 en 71)	RL	S	64. Zenuwstelsel zo weinig complex en daarom nagenoeg niet mogelijk op zinvolle wijze over welzijnsaantasting te spreken.	niet
		Instr. gebruik dier	65. Het instrumenteel gebruik van dieren.	ADV	S	65. Dit is een zeer algemeen bezwaar, gerefereerd wordt aan het "nee, tenzij"-karakter van de wet.	niet
		Afw. Alternatieven	66. Het beoordelen of er alternatieven zijn is gericht op een smal wetenschappelijk kader en niet gericht op welzijnsverbetering voor mensen. (zie ook bedenking 23 en 57)	ADV		66. Verschillende onderzoeklijnen zijn geen alternatieven die elkaar uitsluiten.	niet
		Afw. G&W	67. Afweging m.b.t. welzijn dieren (zie ook bedenking 64, 70 en 71)	ADV. burger 3	S	67. Zie reactie op bedenking 64	niet
		Afw. Algemeen	68. Dit onderzoek heeft precedentwerking.	AVS en PDV	M S	68. Iedere aanvraag wordt apart getoetst, rekening houdend met alle omstandigheden en feiten van het geval. Worm en muis verschillen op vele punten van elkaar en CBD zal derhalve een andersoortige afweging moeten maken. De kans dat van dit advies een precedentwerking op een advies over muizen zal uitgaan is vrijwel nihil.	niet
		Afw. Dier-soort	69. Er wordt dubbele moraal gebruikt: wormen lijken m.b.t. doel op de mens en m.b.t. het welzijn niet.	PDV	M	69. Zie ook reactie bij 64; de worm is eenvoudiger organisme dan de mens. In dit onderzoek gaat het om beperkt fysiologisch aspect van de mens. De worm hoeft qua pijnbeleving niet met de mens overeen te komen. Er is voordeel door het gebruik van geen complex diersoort.	niet
		G&W	70. Aan dit onderzoek moet een onderzoek naar het welzijn van de wormen worden gekoppeld (zie ook bedenking 71).	NoGen en ADV	M	70. Een dergelijk onderzoek is naar de mening van de CBD onmogelijk. Het begrip welzijn heeft alles te maken met besef van de omgeving en dat lijkt bij de worm volstrekt afwezig. (zie ook reactie op 64)	niet

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen C002 (vervolg) en C004

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
C002	1 van 8	Afw. G&W	71. Je weet niet of wormen in hun welzijn worden aangetast, daarom mag je ze niet gebruiken totdat we wel weten of dit gebeurt.	burger 4 DB, PDV en RL	M	71. Zie reactie bij 64, 67 en 70.	niet
C004	3 van 18	Afw. Al-gemeen	72. Preventief handelen dient voorop te staan in besluitvorming van wettelijk kader. Bij onzekerheid omtrent succes- en faalscenario's dient de (potentiële) schade bij dieren zwaarder te wegen dan de (potentiële) voordelen voor mens en maatschappij.	DB	S	72. Bijzonder duidelijk hoe dit onderzoek moet leiden tot productie van biomedische eiwitten. Daar staat tegenover dat schade voor dieren waarschijnlijk gering is. Het onderzoek is er op gericht een productietechniek te ontwikkelen die schade zoveel mogelijk beperkt. De CBD meent dan ook dat zij niet in strijd met het genoemde voorzorgsprincipe gehandeld heeft.	niet
		Afw. Doel	73. CBD heeft marginaal getoetst of onderzoek van fundamenteel wetenschappelijk belang is. CBD maakt geen duidelijk onderscheid tussen fundamentele wetenschappelijke doelstellingen en doelstellingen van toegepast wetenschappelijke c.q. maatschappelijke aard. Dit getuigt weer van een "ja, mits"-benadering.	DB	S	73. Benadrukt wordt zowel het medisch-wetenschappelijk en het maatschappelijk belang.	niet
		Afw. Doel	74. Het is niet duidelijk of er rekening is gehouden met het belang van in vivo productie van "gehele eiwitten" i.v.m. correcte driedimensionale vouwing en complexvorming.	DB	S	74. Het is niet uitgesloten dat zich op dit punt complicaties voordoen; geen reden dat dit tot onoverkomelijke problemen leidt.	niet

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen C004 (vervolg)

Aanvraag	Aantal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
C004	5 van 18	Afw. Algemeen	75. Onzekere maatschappelijke voordelen, waaronder niet-substantiële die niet levensbedreigend zijn op lange termijn voor mens en maatschappij (zoals problemen met voortplanting), staan centraal in "prophecy of bliss"-voorstelling van zaken door CBD.	DB	S	75. De toepassing rond voortplantingsproblemen is slechts een van de toepassingsmogelijkheden. CBD heeft geen uitspraak willen doen of geen kinderen (eigen) krijgen een substantieel belang is, ook niet of voortplantingsproblemen gezondheidsproblemen zijn.	niet
		Alternatieven	76. Voor sommige van de vermelde aandeningen bestaan al alternatieven. Bovendien is het de vraag of het gerechtvaardigd is de kosten van een bestaand (moreel te verkiezen) alternatief af te zetten tegen de kosten van het te ontwikkelen (moreel problematisch) productieproces.	DB burger 3	S M	76. Verwijzing naar reacties op eerdere bedenkingen. Productiekosten tussen "alternatieven" kunnen zo groot zijn dat niet meer kan worden gesproken van alternatieven.	niet
		Afw. G&W	77. Onzekerheden m.b.t. G&W dienen eerst te worden weggenomen alvorens grootschalig gebruik voor toepassing mogelijk is.	DB	S	77. Er kunnen onverwachte effecten optreden. Daarom is de voorwaarde gesteld binnen 24 uren doden bij meer dan gering ongerief. Het onderzoek is gericht op voorkomen van gezondheidsproblemen bij productiedieren. Als die er wel zijn dan is het uitermate onwaarschijnlijk dat techniek bij grotere zoogdieren wordt toegepast.	niet
		Afw. Integriteit	78. Er is sprake van een meer dan geringe aantasting van de integriteit van het dier; dat is in strijd met wat wordt beoogd in het "nee, tenzij" beleid en met de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier.	DB	S	78. De intrinsieke waarde waarschijnlijk alleen op niveau van genoom aangetast. Uiterlijk, gedrag en zelfredzaamheid veranderen niet naar het zich laat aanzien. Daarom aantasting gering. Het instrumenteel gebruik van de dieren is op zichzelf geen aantasting integriteit en niet per definitie strijdig met de intrinsieke waarde van het dier.	niet
+alg		Afw. CBD-Mih	79. Verdeeldheid binnen CBD moet reden genoeg zijn voor LNV om geen vergunning te verlenen (zie ook bedenking 10 en 54)	RL	S	79. De beslissing is aan de Minister. Als er personen zijn die ethische bezwaren hebben tegen dit onderzoek, dan betekent dat naar de mening van de CBD nog niet dat er ethische bezwaren zijn in de zin van de wet.	niet

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen C004 (vervolg)

Aanvraag	Aantal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
C004 +alg	5 van 18	Afw. Alternatieven	80. Schaarste van te produceren eiwitten kan door geld verdienen van Farming met productie van runderen worden opgelost. In beoordeling ook kijken naar het creëren van schaarsten in gezondheidszorg.	ADV	S	80. zie reactie op bedenking 76.	niet
		Gebruik gg-dieren	81. In de medische wetenschap wordt hetzelfde onderzoek op vele plaatsen tegelijk gedaan.	ADV	S	81. Via ander onderzoek is behoefte aan bevestiging of kritiek in wetenschap. Dupliceren van onderzoek met proefdieren beperken tot het meest noodzakelijke. Meerderheid CBD vindt dat bij aanwezigheid van gg-lijn elders in Nederland geen vergunning wordt verleend. Minderheid vindt dat verbod alleen moet gelden als de dieren ook daadwerkelijk beschikbaar zijn.	niet
		Alternatieven	82. Dit eiwit wordt al via bacteriën geproduceerd. Waarom is geen ander eiwit genomen?	ADV	M	82. Productie van biomedisch eiwit is niet het doel van dit onderzoek. Dit eiwit is bijzonder geschikt om aan te tonen dat deze productiewijze werkt en schade bij de betrokken dieren voorkomt.	niet
		Doel	83. Gesplitste doelstelling (inactief eiwit in muizen en productie van dit eiwit in andere zoogdieren) maakt ethische toetsing niet mogelijk en tevens is voor dit onderzoek nooit alternatief, want doel is produceren in muizen.	PDV	M	83. Zie ook reactie 82. Doel van onderzoek is ondubbelzinnig: testen van haalbaarheid in een zo klein mogelijk proefdiermodel.	niet
		Afw. Alternatieven	84. De aangevoerde argumentatie van de meerderheid van de CBD voor een integrale afweging m.b.t. een reëel alternatief schiet tekort. (zie ook bedenking 62)	burger 4 b3, AVS en PDV	S M	84. (Is al eerder aangekaart door b4) Alleen met gg-muizen zijn doelen na te gaan. Minderheid wijst onderzoek af omdat er geen substantieel doel is (niet omdat er een reëel alternatief zou zijn). Meerderheid meent dat het onderzoek meer een "model" is om zonder schadelijke bijeffecten biomedische eiwitten te produceren in melk van transgene zoogdieren. Dat kan alleen door onderzoek met gg-dieren. Daarom is er geen alternatief.	niet

Achtergrondrapport

(vervolg). Mondelinge (M) en schriftelijke (S) bedenkingen C004 (vervolg)

Aan-vraag	Aan-tal	Code	Onderwerpen	Partij	M of S	Reactie CBD	Besluit verandert
C004	5 van 18	G&W	85. Uit onderzoek met stier Herman blijkt bij een groot aantal dieren sprake van meer dan een geringe welzijns-aantasting.	burger 4	S	85. Dat lijkt niet in overeenstemming met het rapport van ID-DLO over dit onderzoek.	niet
		Afw. Alternatieven	86. De houding van de CBD getuigt van laksheid als het gaat om zich een onafhankelijk oordeel te vormen over de waarde van alternatieven.	burger 4	S	86. De CBD heeft verschillende deskundigen die op de hoogte zijn met literatuur en ontwikkelingen op hun terrein. Dat de CBD geen andere bedrijven heeft benaderd voor informatie over alternatieven hangt samen met het gegeven dat die bedrijven niet verplicht zijn informatie te geven. Alle verschillende productiemethoden voor biomedische eiwitten zullen aantoonbaar effectief en veilig moeten zijn via dierproeven om op de markt te kunnen worden toegelaten.	niet
		Oz.geg. openbaar	87. De verzamelde gegevens moeten worden teruggekoppeld naar CBD, het moet niet bij informatie verzamelen blijven.	burger 4	M	87. De CBD heeft voornemen de gegevens van welzijnsdagboeken te betrekken bij beoordelen van eventuele (vervolg)aanvragen, indien er reden is dat ze relevante informatie bevatten.	niet
		Vertrouwelijkheid	88. Met xx genconstructen en xx muizen vertrouwelijkheid wordt carte blanche aan Pharming gegeven elk humaan bioactief eiwit in transgene muizen te produceren.	burger 3 AVS en PDV	M	88. (LNV antwoord op hoorzitting dat vertrouwelijke gegevens bij CBD en LNV bekend zijn. Drie dingen zijn geheim: soort eiwit, muislijnen en generatietechniek; vanwege mogelijk patent.) Reactie CBD: De genconstructen zijn bekend bij LNV; het zijn er een beperkt aantal. Alleen daarvan mag aanvrager gebruik maken. CBD heeft in haar afweging de beschikking gehad over de vertrouwelijke informatie.	niet
		G&W	89. Een voorschrift over verplichte observatie door de DEC en de frequentie van rapportage aan de VHI had niet mogen ontbreken.	burger 3 AVS en PDV	M	89. De voorwaarde binnen 24 uren bij meer dan gering ongerief de dieren te doden, biedt voldoende waarborgen ter voorkoming van dit ongerief.	niet
Wijziging op 43 (TVR)	1 van 1	TE	90. Kikkersoorten <i>X. laevis</i> en <i>X. tropicalis</i> zijn geen toetsbare eenheid	PDV	S	90. Deze twee kikkersoorten zijn niet gelijk maar wel gelijkwaardig qua gevolgen voor G&W en integriteit	niet

Bijlage 6 Enquêtegegevens

In onderstaande tabellen staan het totaal aantal antwoorden en de waardering van de antwoorden door de vergunningaanvragers (Aanvr.), maatschappelijke organisaties (Mij.org.), CBD-leden, DEC-leden en deze groepen bij elkaar (Alle). De waardering is als volgt:

nme (niet mee eens)	= 1 punt
tdnme (ten dele niet mee eens)	= 4 punten
tdme (ten dele mee eens)	= 7 punten
me (mee eens)	= 10 punten

Met deze scoreverdeling komt het gemiddelde als er sprake is van een normaalverdeling op 5,5.

Toelichting op vraag 1 "Inhoudelijke vragen":

Het Besluit kent twee doelstellingen:

- Opheldering en versterking van de morele positie van het dier ten opzichte van de opkomende biotechnologie
- Vroegtijdige signalering, formulering en beoordeling van problematische ontwikkelingen. De toetsing moet daarbij het materiaal opleveren voor de confrontatie van opvattingen die in onze pluriforme samenleving leven en voor de publieke discussie hierover.

Toelichting op vraag over artikel 68 GWWD

Met het Besluit wordt o.a. beoogd uiteindelijk in artikel 68 van de Gezondheids- en Welzijnswet voor Dieren:

- handelingen zonder vergunning toe te laten
of
- handelingen zondermeer te verbieden.

Inhoudelijke vragen

Nr Omschrijving	Totaal aantal antwoorden					Waardering antwoorden				
	Aan- vr.	Mij. Org.	CBD	DEC	Alle	Aan- vr.	Mij. org.	CBD	DEC	Alle
1 U onderschrijft de onderstaande doelstellingen van het BBD (zie toelichting verderop).	9	8	7	2	26	7,7	7,4	10,0	8,5	8,3
2 De inhoudelijke beoordeling van de vergunningaanvraag door de CBD is inzichtelijk.	9	7	7	2	25	7,0	3,6	7,4	4,0	5,9
3 Het begrip "toetsbare eenheid", zoals door de CBD is ingevuld, is werkbaar.	7	7	6	2	22	4,4	1,9	8,5	5,5	4,8
4 De inhoudelijke toetsing, uitgevoerd door de CBD, maakt duidelijker welke ethische randvoorwaarden er zijn m.b.t. biotechnologische handelingen bij dieren.	9	8	7	2	26	6,0	2,5	7,4	5,5	5,3
5 Het begrip intrinsieke waarde heeft nadere invulling gekregen door de door de CBD uitgevoerde toetsing van de vergunningaanvragen.	9	8	7	2	26	3,0	2,5	6,1	5,5	3,9
6 De toetsing op ethische bezwaren naast die op gevolgen voor gezondheid en welzijn door de CBD, leidt tot een meerwaarde op de toetsing door de DEC's.	8	7	7	2	24	5,1	7,9	6,1	7,0	6,4
7 De ingebrachte mondelinge en schriftelijke bedenkingen wegen mee in de CBD-adviezen en de LNV-beschikkingen.	6	6	7	0	19	6,5	2,0	9,6	0,0	6,2
8 De gestelde voorwaarden in de verleende vergunningen beperken de mogelijk schadelijke (neven)effecten op de gezondheid en het welzijn van de dieren.	9	7	6	2	24	5,3	3,1	8,5	4,0	5,4
9 Door het LNV-vergunningstelsel is er sprake van inzicht in en versterking van de morele positie van het dier.	9	7	7	2	25	6,3	3,6	5,7	5,5	5,3
10 Voor de bezwaren vanuit de maatschappij is begrip op te brengen.	9				9	7,3				7,3
11 De hoorzittingen dragen bij aan uw begrip voor maatschappelijke standpunten.	8				8	5,1				5,1
12 De toetsing op de gevolgen van de biotechnologische handelingen voor gezondheid en welzijn door de CBD en de DEC's is wezenlijk anders.	8		7	2	17	4,8		3,1	4,0	4,0
13 De argumenten op basis waarvan bedenkingen afgewezen dan wel gehonoreerd worden, zijn duidelijk.		7			7		1,9			1,9
14 De visie op biotechnologische handelingen bij dieren is volgens u (lees: de maatschappelijke organisatie waar u deel van uitmaakt), als gevolg van het BBD, veranderd.		8			8		1,8			1,8
15 Er zijn trends in de adviezen van de commissie waar te nemen als gevolg van 'voortschrijdend inzicht'.			7		7			9,1		9,1
16 Er is sprake van ruime maatschappelijke inbreng.			7		7			5,3		5,3
17 Er zijn trends in de adviezen van de commissie waar te nemen als gevolg van ingebrachte bedenkingen.			7		7			6,6		6,6
18 De ontwerp-besluiten van LNV sluiten inhoudelijk goed aan bij de adviezen van de CBD.			7		7			9,6		9,6
19 De afwezigheid van CBD-leden op de vergaderingen van de CBD heeft invloed op de inhoud van adviezen.			7		7			5,3		5,3

Procedurale vragen

Nr Omschrijving	Totaal aantal antwoorden					Waardering antwoorden				
	Aan- vr.	Mij. Org.	CBD	DEC	Alle	Aan- vr.	Mij. org.	CBD	DEC	Alle
1 De procedurele afhandeling van de aanvragen door LNV, wordt binnen de wettelijke termijnen uitgevoerd.	9	3	7		19	9,0	9,0	9,6		9,2
2 De verzoeken voor aanvullende informatie van LNV namens de CBD zijn duidelijk geformuleerd.	9	4	7		20	7,7	5,5	9,1		7,8
3 Hoorzittingen zijn nuttige instrumenten om de meningen uit de maatschappij op tafel te krijgen.	9	8	7		24	6,3	7,4	7,0		6,9
4 De ingebrachte bedenkingen worden naar tevredenheid behandeld door de CBD en LNV.	6	7	7		20	8,0	2,3	7,4		5,8
5 De wijze van bekendmaken van de vergunningaanvragen bevordert het verkrijgen van reacties uit de maatschappij.	9	7	7		23	6,3	4,0	6,6		5,7
6 De aanvraagformulieren zijn duidelijk.	9				9	6,7				6,7
7 De aanvullende vragen van de CBD zijn begrijpelijk.	9				9	8,0				8,0
8 De gehanteerde termijnen in de aanvraagprocedure zijn aanvaardbaar.	9		7		16	8,0		9,6		8,7
9 Gehanteerde termijnen hebben niet geleid tot vertraging van het onderzoek.	9				9	5,0				5,0
10 Bij de behandeling van de aanvraag wordt voldoende medewerking verleend vanuit het Ministerie van LNV.	9				9	9,0				9,0
11 Als er een nieuwe vergunningaanvraag binnenkomt wordt er voldoende bekendheid aan gegeven.		7			7		3,1			3,1
12 Er wordt voldoende bekendheid gegeven aan de hoorzittingen.		8			8		2,9			2,9
13 Er is voldoende informatie beschikbaar over de vergunningaanvraag om bedenkingen te formuleren.		7			7		3,6			3,6
14 De gehanteerde termijnen om bedenkingen te formuleren zijn aanvaardbaar. Er is voldoende gelegenheid om te reageren.		7			7		4,4			4,4
15 Als het gaat om het rekening houden met meningen uit de maatschappij, voegt de vergunningprocedure van LNV duidelijk iets toe aan die in het kader van de WOD.					2				4,0	4,0
16 Door middel van de door de maatschappij ingebrachte bedenkingen worden de ethische grenzen duidelijker.					2				2,5	2,5

Vraag over artikel 68 (GWWD)

(zie toelichting verderop)

Nr Omschrijving	Totaal aantal antwoorden					Waardering antwoorden				
	Aan- vr.	Mij. org.	CBD	DEC	Alle	Aan- vr.	Mij. org.	CBD	DEC	Alle
1 Op basis van de in het Besluit voorgestane 'case by case aanpak' (stapsgewijze bepaling van de grenzen van het aanvaardbare m.b.t. ethische aspecten van de biotechnologische handelingen, Nota van toelichting), is invulling van artikel 68 mogelijk.	7	7	6	2	22	7,9	2,3	5,5	7,0	5,4

Aanvullende vragen voor DEC-leden

Nr Omschrijving	Totaal aantal antwoorden					Waardering antwoorden				
	Aan- vr.	Mij. org.	CBD	DEC	Alle	Aan- vr.	Mij. org.	CBD	DEC	Alle
1 Heeft u zicht op de door de minister van LNV verleende vergunningen?					2					5,5
2 Maakt u inhoudelijk wel eens gebruik van de vergunningen?					2					5,5
3 Heeft u wel eens een verzoek om advies gehad van een vergunninghouder inzake de reikwijdte van de door de minister van LNV verleende vergunning?					1					10,0

Achtergrondrapport

Overzicht van de verdeling van de antwoorden binnen de verschillende doelgroepen die zijn bevroegd

Vraag	Vergunningvragers (9)							Maatsch. organisaties (8)							CBD-leden (7)							DEC-leden (2)							Alle groepen (26)						
	Nr	nm	tdn	tdm	me	To- taal	Waa- rde	nm	tdn	tdm	me	To- taal	Waa- rde	nm	tdn	tdm	me	To- taal	Waa- rde	nm	tdn	tdm	me	To- taal	Waa- rde	nm	tdn	tdm	me	To- taal	Waa- rde				
Inhoud	1	0	1	5	3	9	7,7	1	0	4	3	8	7,4	0	0	0	7	7	10,0	0	0	1	1	2	8,5	1	1	10	14	26	8,3				
	2	0	3	3	3	9	7,0	3	2	2	0	7	3,6	0	1	4	2	7	7,4	1	0	1	0	2	4,0	4	6	10	5	25	5,9				
	3	2	3	1	1	7	4,4	5	2	0	0	7	1,9	0	1	1	4	6	8,5	0	1	1	0	2	5,5	7	7	3	5	22	4,8				
	4	1	3	3	2	9	6,0	6	0	2	0	8	2,5	0	0	6	1	7	7,4	0	1	1	0	2	5,5	7	4	12	3	26	5,3				
	5	6	1	1	1	9	3,0	6	1	0	1	8	2,5	1	1	4	1	7	6,1	0	1	1	0	2	5,5	13	4	6	3	26	3,9				
	6	1	3	4	0	8	5,1	0	1	3	3	7	7,9	2	1	1	3	7	6,1	0	0	2	0	2	7,0	3	5	10	6	24	6,4				
	7	1	0	4	1	6	6,5	5	0	1	0	6	2,0	0	0	1	6	7	9,6							6	0	6	7	19	6,2				
	8	3	1	3	2	9	5,3	4	1	2	0	7	3,1	0	1	1	4	6	8,5	1	0	1	0	2	4,0	8	3	7	6	24	5,4				
	9	1	2	4	2	9	6,3	3	2	2	0	7	3,6	1	1	5	0	7	5,7	0	1	1	0	2	5,5	5	6	12	2	25	5,3				
	10	0	2	4	3	9	7,3																			0	2	4	3	9	7,3				
	11	1	4	2	1	8	5,1																			1	4	2	1	8	5,1				
	12	2	3	2	1	8	4,8																			1	4	2	1	8	5,1				
	13							6	0	1	0	7	1,9	3	3	1	0	7	3,1	1	0	1	0	2	4,0	6	6	4	1	17	4,0				
	14							7	0	1	0	8	1,8													6	0	1	0	7	1,9				
	15													0	0	2	5	7	9,1							7	0	1	0	8	1,8				
	16													0	4	3	0	7	5,3							0	0	2	5	7	9,1				
	17													0	2	4	1	7	6,6							0	4	3	0	7	5,3				
	18													0	0	1	6	7	9,6							0	2	4	1	7	6,6				
	19													0	0	1	6	7	9,6							0	0	1	6	7	9,6				
Procedureel	1	0	1	1	7	9	9,0	0	0	1	2	3	9,0	0	0	1	6	7	9,6							0	1	3	15	19	9,2				
	2	1	1	2	5	9	7,7	1	1	1	1	4	5,5	0	0	2	5	7	9,1							2	2	5	11	20	7,8				
	3	1	3	2	3	9	6,3	0	1	5	2	8	7,4	1	0	4	2	7	7,0							2	4	11	7	24	6,9				
	4	0	0	4	2	6	8,0	5	1	1	0	7	2,3	0	1	4	2	7	7,4							5	2	9	4	20	5,8				
	5	1	2	4	2	9	6,3	2	3	2	0	7	4,0	1	0	5	1	7	6,6							4	5	11	3	23	5,7				
	6	1	2	3	3	9	6,7																			1	2	3	3	9	6,7				
	7	0	1	4	4	9	8,0																			0	1	4	4	9	8,0				
	8	1	0	3	5	9	8,0								0	0	1	6	7	9,6						1	0	4	11	16	8,7				
	9	4	1	1	3	9	5,0																			4	1	1	3	9	5,0				
	10	0	0	3	6	9	9,0																			0	0	3	6	9	9,0				
	11							3	3	1	0	7	3,1													3	3	1	0	7	3,1				
	12							4	3	1	0	8	2,9													4	3	1	0	8	2,9				
	13							3	2	2	0	7	3,6													3	2	2	0	7	3,6				
	14							3	1	2	1	7	4,4													3	1	2	1	7	4,4				
	15														1	0	1	0	2	4,0						1	0	1	0	2	4,0				
	16														1	1	0	0	2	2,5						1	1	0	0	2	2,5				
Art.68	1	0	1	3	3	7	7,9	5	1	1	0	7	2,3	2	0	3	1	6	5,5	0	0	2	0	2	7,0	7	2	9	4	22	5,4				
Aanvullende vragen	1													ja	nee											Gemiddelde score :				5,7					
	2													1	1											1	1		2	5,5	Bij gelijkmatige verdeling is gemiddelde score :	5,5			
	3													1	0											1	0		1	10,0					
Respons	9 van de 13 terug							8 van de 14 terug							7 van de 9 terug							2 (3) van de 9 terug							26 van de 45 terug						