

	<b>Dossier: AVD1080020173505</b>	
		<b>Aanwezig</b>
<b>1</b>	<b>NTS</b>	<b>X</b>
<b>2</b>	<b>Aanvraagformulier</b>	<b>X</b>
<b>3</b>	<b>Projectvoorstel</b>	<b>X</b>
<b>4</b>	<b>Bijlage beschrijving dierproeven</b>	<b>X</b>
<b>5</b>	<b>DEC-advies</b>	<b>X</b>
<b>6</b>	<b>Ontvangstbevestiging</b>	<b>X</b>
<b>6.1</b>	<b>Evt. Vragen CCD aan aanvrager</b>	<b>X</b>
<b>6.2</b>	<b>Evt. antwoorden aanvrager</b>	<b>X</b>
<b>7</b>	<b>Beschikking en vergunning</b>	<b>X</b>
<b>8</b>		
<b>9</b>		
<b>10</b>		



## Format

### Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe behandeling voor heup dysplasie
1.2 Looptijd van het project	2017-2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	dysplasie, heup, artrose, prothese, vertaling

### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Dit project omvat de ontwikkeling van een nieuwe behandeling voor heup dysplasie (HD) bij de hond binnen de looptijd van het project. Dit onderzoek zou vervolgens van grote waarde kunnen zijn voor de mens gezien de onderontwikkelde heup van mens en hond veel overeenkomsten laten zien.</p> <p>Dysplasie betekent letterlijk malformatie oftewel ontwikkelingsstoornis. Heup dysplasie is een ontwikkelingsstoornis van het heupgewricht, in het specifiek van de kom van het kogelgewricht. Heup dysplasie kan leiden tot artrose en pijn bij honden. Reguliere behandelingen werken vaak niet afdoende en operatieve behandelingen voor honden zijn zeer ingrijpend. De standaard operatie, de zogenaamd "triple osteotomie", is erg ingrijpend. Op 3 plekken wordt het bekken doorgezaagd en vervolgens van positie veranderd. Deze operaties gaan gepaard met lange herstelperiodes en in veel gevallen herstelt de patiënt niet volledig.</p>
---	---

Daarom werken we in dit project aan een chirurgische behandeling die minder ingrijpend is en gebruik maakt van een patiënt specifiek prothese. Deze prothese kan ingebracht worden bij de patiënt zonder andere botten door te nemen of andere ingrijpende veranderingen toe te passen. De prothese kan bevestigd worden met een aantal schroeven en op die manier een additie zijn op de te kleine of verkeerd aangelegde heupkom. Om een zo goed mogelijk passende prothese te maken wordt de patiënt gescand. De specifieke anatomie van deze patiënt wordt nagebootst vanuit deze scan en hierop wordt een perfect passende prothese gemaakt.

Patiënten die zo'n prothese krijgen worden meestal door middel van een CT scan vervolgd. Een CT scan werkt met schadelijke röntgenstraling en omdat het jonge patiënten betreft, is het van belang dat we ook kijken hoe we röntgenstraling kunnen minderen. Binnen dit project werken we met een speciale MRI techniek die op den duur een CT scan kan vervangen.-MRI maakt gebruik van een magnetisch veld en is kan daardoor veilig worden toegepast.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De maatschappelijke impact van chronische heup(dysplasie)pijn is groot voor hond (en mens). Deze pijn wordt veroorzaakt door slijtage van het heupgewricht door een ongelijke krachtverdeling binnen het heupgewricht. Deze slijtage oftewel artrose zorgt bij honden voor heupklachten en een vermindering van de kwaliteit van leven. Om deze kwaliteit vermindering te verbeteren of te voorkomen zijn er veelal ingrijpende operaties voorhanden waarmee hoge kosten en een lange hersteltijd gemoed zijn. Door middel van dit onderzoek wordt een eerste stap gezet naar een minder ingrijpende en minder kostbare behandeling voor deze patiënten groep door middel van een patiënt specifieke prothese.

Tijdens dit onderzoek zal er kennis worden vergaard over de procedure van implantatie in proefdieren (hond) alvorens deze verder toegepast gaat worden bij de patiënt hond en indien succesvol later ook in mensen. Er wordt informatie verzameld over de stabiliteit van de prothese en de reactie van het weefsel rondom de prothese. Ons onderzoek draagt dus bij aan de kennis van 3D prothese implantaten en de implantatie procedure. Tevens zal er nog kennis worden vergaard over de speciale MRI techniek die op den duur de schadelijk CT onderzoeken moet vervangen bij deze veelal jonge patiëntengroepen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

De onderzoeksgroep maakt gebruik van een diersoort: de hond. We denken maximaal 10 proefdieren met dysplasie nodig te hebben om de omslag te maken van proefdieren naar patiënten honden binnen de looptijd van dit project.

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Voor het verkrijgen van de CT en MRI beelden zullen we de dieren onder algehele narcose moeten brengen (gering ongerief). Het plaatsen van de prothese worden onder algehele verdoving uitgevoerd met matig ongerief als gevolg. Het laatste heeft met name te maken met de direct postoperatieve periode. Het effect van de prothese op de bewegingsvrijheid van het dier wordt door middel van klinisch onderzoek vast gesteld, welke gering ongerief veroorzaakt.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

De verwachte cumulatieve ernst is matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

In alle gevallen worden de dieren gedood om de weefsels te kunnen onderzoeken.



## 4 Drie V's

### 4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

De proefdiervrije testen zijn doorlopen door middel van het gebruik van modellen en kadavers. Voordat de methode in patiënten honden kan worden toegepast, moet de veiligheid vastgesteld worden op basis van testen in een levend dier. Zo kunnen we vast stellen dat de procedure veilig is en dat het op de lange termijn zorgt voor het behoud van een gezonde heupgewricht. Deze ontwikkeling kan alleen in een levend dier worden onderzocht. Hiervoor werken we met proefhonden waarbij heupdysplasie natuurlijk voorkomt.

### 4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Het onderzoek start met een vooronderzoek waarbij een minimum aan dieren zal worden gebruikt alvorens de omslag te maken naar een groter onderzoek. We gebruiken meerdere technieken per proefdier om zo zoveel mogelijk kennis per dier te vergaren. Technieken zoals: MRI en CT, microscopisch weefsel onderzoek, bloedonderzoek, en looanalyses. Op die manier hoeven we dus minder dieren te gebruiken. Bovendien, indien dieren beiderzijds heup dysplasie hebben, kunnen we beiderzijds een implantaat inbrengen waardoor er over de gehele lijn minder proefdieren nodig zijn.

### 4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

In het project kijken we naar de rol van een prothese om de gevolgen van heup dysplasie te verhelpen/vertragen. Zowel bij honden als mensen worden veelvuldig heup dysplasie vastgesteld. De heupgewrichten bij honden en mensen lijken ook nog eens op elkaar als je naar de anatomie en opbouw kijkt. Daarbij maakt de overeenkomst in reactie van de omliggende structuren plus het klachtenpatroon de hond het beste proefdier voor de mens, en uiteraard ook voor zijn (patiënt) soortgenoten.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

We passen zo nodig verdoving en pijnbestrijding toe. Voor de hond is veel bekend over pijn en pijnbestrijding en zijn er uitgebreide richtlijnen voorhanden.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



## Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 10800 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1"> <tr> <td>Naam instelling of organisatie</td> <td>Universiteit Utrecht</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>30275924</td> </tr> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>12007</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>3501AA Utrecht</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL27INGB0000425267</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>Universiteit Utrecht</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	30275924	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																	
KvK-nummer	30275924																	
Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht																	
Postbus	12007																	
Postcode en plaats	3501AA Utrecht																	
IBAN	NL27INGB0000425267																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																	
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table border="1"> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>12007</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>3501AA Utrecht</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL27INGB0000425267</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>Universiteit Utrecht</td> </tr> </table>	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht						
Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht																	
Postbus	12007																	
Postcode en plaats	3501AA Utrecht																	
IBAN	NL27INGB0000425267																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>UHD</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>Faculteit Diergeneeskunde</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	UHD		Afdeling	Faculteit Diergeneeskunde		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]		
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie	UHD																	
Afdeling	Faculteit Diergeneeskunde																	
Telefoonnummer	[REDACTED]																	
E-mailadres	[REDACTED]																	
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>HL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>Faculteit Diergeneeskunde</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie	HL		Afdeling	Faculteit Diergeneeskunde		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]		
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.																
Functie	HL																	
Afdeling	Faculteit Diergeneeskunde																	
Telefoonnummer	[REDACTED]																	
E-mailadres	[REDACTED]																	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- |                             |  |
|-----------------------------|--|
| (Titel) Naam en voorletters | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie                     |  |
| Afdeling                    |  |
| Telefoonnummer              |  |
| E-mailadres                 |  |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het Ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag
- Nee

## 2 Over uw aanvraag

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

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- |            |                |
|------------|----------------|
| Startdatum | 1 - 12 - 2017  |
| Einddatum  | 30 - 12 - 2022 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- 3D-printed personalized implants for hip dysplasia
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Nieuwe Behandeling voor heup dysplasie
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- |             |                               |
|-------------|-------------------------------|
| Naam DEC    | DEC Utrecht                   |
| Postadres   | Postbus 85500 3508 GA Utrecht |
| E-mailadres | dec-utrecht@umcutrecht.nl     |

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1.035 Lege
- Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

## 5 Checklist bijlagen

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

## 6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie  
Dierproeven  
Postbus 20401  
2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
  - dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
  - dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
  - dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
  - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening

Utrecht

21-09-2010



## Form

### Project proposal

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

### 1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'. 10800
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. Utrecht University
- 1.3 Provide the title of the project. 3D-printed personalized implants for hip dysplasia

### 2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

### 3 General description of the project

#### 3.1 Background

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

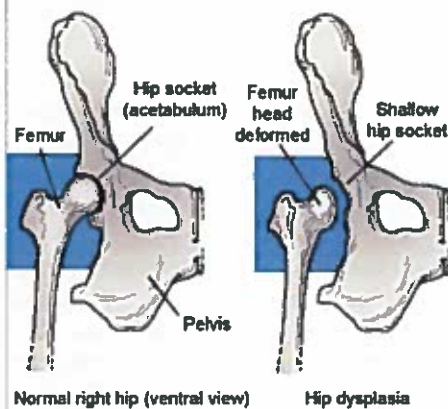
- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is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

The project focuses on developing a less invasive, patient specific, treatment strategy for canines and humans with hip dysplasia in close collaboration with academia from the medical and bioengineering field and industry. Within the period of the first 5 year of the project we expect to have completed the preclinical work on experimental animals and have completed a first-in-dog study with canine patients



suffering from hip dysplasia. When this project is successful and the clinical results are promising, the newly developed treatment methods will be translated to the human patient.

Hip dysplasia, is an orthopedic condition that can affect humans, canines and most other domesticated animals<sup>1,2</sup>. Hip dysplasia is one of the two major causes in the onset of hip osteoarthritis in man<sup>3,4</sup>. Despite the widespread screening for hip dysplasia at birth and during infancy in humans, a substantial number of cases are not diagnosed until adulthood<sup>5</sup>. In canines hip dysplasia is also diagnosed in young adults. Both humans and canines need proper treatment to prevent or slow down secondary arthrosis in the dysplastic hip.



Used Under License  
Copyright © Lifelearn Inc.  
hip joint.

Hip dysplasia is characterized by insufficient femoral head coverage by the acetabulum (Figure 1). Due to incorrect alignment of the femoral head in the acetabulum these patients have a structural instability and a smaller contact area and acetabular rim overload<sup>6-8</sup>. This can present itself in joint instability/laxity<sup>1,9-14</sup>, (sub)luxation<sup>2,10,11</sup>, deformities of the femoral head<sup>10,13,14</sup> and/or deformities of the acetabulum<sup>10,13,14</sup>. Both humans and canines need congruent contact between the acetabulum and the femoral head during juvenile development to reach normal adult hip joint morphology<sup>10,13,15</sup>. The disturbed relation between the acetabulum and femoral head will lead to abnormal forces on the hip joint<sup>11,15,16</sup> and can eventually result in degenerative joint changes<sup>1,15-17</sup> and secondary osteoarthritis (OA)<sup>9,15-19</sup>. This in turn can lead to pain<sup>11,17</sup>, lameness<sup>9</sup> and loss of function<sup>11,17</sup>.

Figure 1. Schematic representation of a healthy and dysplastic hip joint.

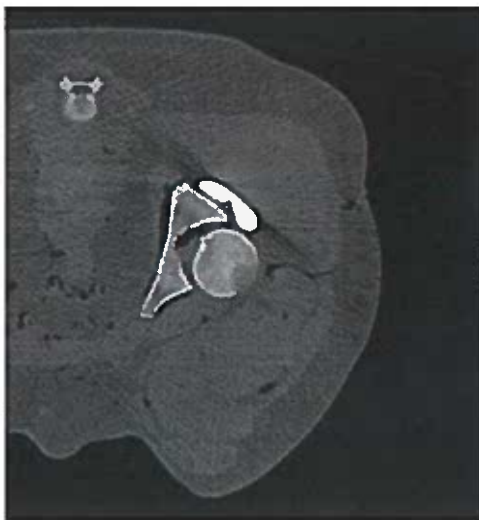
Hip dysplasia is a typical musculoskeletal disorder that fits within the "One Medicine" initiative: hip dysplasia is common in both humans and dogs. Moreover, not only on a clinical level but also on a histological, biomechanical, radiological and treatment level, hip dysplasia in young dogs is comparable to that of young adolescents<sup>20,21</sup>. Because hip dysplasia leads to degenerative changes of the cartilage at a very young age with consequently loss of shock absorbent capacity and subsequent osteoarthritis, treatment is needed for both species<sup>6,22,23</sup>.

Several treatments are used for the adult canine and human dysplasia patient, with **triple pelvic osteotomy** being the most prevalent one<sup>24,25</sup>. This procedure is employed at an early stage of hip dysplasia and aims at improving the coverage of the acetabulum. For this purpose, the pelvis is cut at three positions and the acetabulum as a whole is repositioned in order to cover the femoral head in a better way. This treatment method is highly invasive and needs three different approaches during a single surgical procedure. Yet, triple pelvic osteotomy is currently the most performed technique for correcting acetabular dysplasia in canines. In humans the most performed technique is the Bernese/Ganz peri-acetabular osteotomy, a renewed form of triple osteotomy. Long term results in a young adult population followed for twenty years demonstrated a 60% success rate, defined as joint survival without total hip arthroplasty or fusion<sup>26</sup>.

Corrective surgeries are very invasive, technically demanding and have a high complication rate, such as limping and pain, screw loosening, infection, over-coverage and a long rehabilitation period<sup>23,25,27</sup>. A less invasive treatment is the **shelf procedure**, in which an autologous bone part is used as coverage of the femoral head<sup>28</sup>. The shelf procedure makes use of the natural drive of a dysplastic hip joint to form fibrocartilaginous tissue increasing the cartilaginous coverage of the femoral head<sup>29-31</sup>. However, these bone placements only give support in a lateral fashion, leaving out the covering aspects of the acetabulum after pelvic osteotomy<sup>32</sup>. Success rates vary from 37-68% over 20 years follow-up<sup>33,34</sup> and are worse than a periacetabular osteotomy. Another disadvantage of this technique is the donor site morbidity. In canines this procedure is described as the BOP-procedure. In these procedures a Biological Osteoinductive Polymer is used instead of autologous bone. The early results were promising however eventually the polymer did not prove to be as osteoinductive as initially assumed, creating irritation in the operated area<sup>35</sup>.

Summarizing, the current treatments are highly invasive, have a high complication rate, and do not

always give the desired long term results in either of the species affected. This calls for the development of innovative minimally invasive treatment strategies. In the last couple of years, 3D-printing and use of scaffolds have an increasing potential in the fields of prostheses and patient-specific treatments. We have chosen titanium as the material of use for creating the 3D-printed implant for the first proof of principle studies. Titanium is the best material for weight bearing prostheses and easily to print with current 3D printers. Titanium is biologically inert, stable, resistant material which wears down minimally during extensive use. Furthermore, titanium overcomes a limitation of the shelf arthroplasty, which is lysis of the bony shelf transplant. By making the bone contact surface of the titanium implant porous, on the long term bone can grow into the implant providing osteointegration and optimal stability.



Previous cadaveric research has shown that a 3D designed implant (see figure) covers the femoral head in a better fashion than the original shelf arthroplasty. With the new 3D techniques we can predict the design on a 3D segmented anatomical model so we can review the design, coverage, and amount of impingement before printing the implant. This *in-silico* design process provides a lot of benefits. For instance, by pre-operative designing, the implant only has one true fit during surgery. That way no additional cuts need to be made during surgery and the operation time and rehabilitation time can be reduced significantly. This makes the implant easy to handle because the design mimics the patients anatomy as carefully as possible.

Figure 2: CT scan of the coxofemoral joint illustrating the 3D-printed metal implant in situ.

Our primary aim, within the course of next 5 years, is to treat the veterinary patient with a patient-specific implant in order to have a better coverage of the femoral head. The designed implant is easy to handle during surgeries and has taken into account biomechanics, close relatedness to the biologic environment and feasibility.

### 3.2 Purpose

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

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

**The overall aim** of this project (within the next 5 years) is to prove the safety and efficacy of a patient specific 3D-printed scaffold as a less invasive treatment solution for dogs with hip dysplasia. For this purpose, in the first phase of the project we will conduct *in vivo* experiments with experimental dogs with documented hip dysplasia employing titanium 3D-printed prosthesis. As soon as key objective 1 & 2 have been fulfilled we will proceed with implementation of the treatment strategy in canine patients with hip dysplasia, from the out-patient clinic using the titanium prosthesis.

#### Key objectives:

##### 1. Demonstrate safety of the surgical approach and study tissue response on the personalized implant.

After cadaveric studies have been performed optimizing the surgical approach, implantation of the 3D-printed construct, and biomechanical aspects, we will proceed with *in vivo* experiments. Herein we will show proof of concept, monitor possible local adverse effects, determine morbidity and mobility during the recovery period and study the response of the hip joint to the treatment strategy. We also determine the reaction and properties of the implant during implantation. Therefore, we monitor the inertness, wear and reaction of the implant in an *in vivo* situation.

*Why is this achievable:* The surgical approach for the implantation of the scaffold is studied intensively in numerous cadavers. Veterinary surgeons with extensive clinical experience with hip dysplasia patients are involved in the study. Optimal implantation results are guaranteed by the fact that certified veterinary surgeons will perform surgery and do the follow up. Preliminary work has already shown that the procedure was successful in a cadaveric study. 3D-printed personalized implants can be produced by a certified producer who has experience with production of materials for clinical use in both animals and humans.

## **2. Study the effect of the personalized implant on hip joint mobility**

The influence on the range of motion *in vivo* needs to be recorded to make sure impingement does not occur and range of motion is preserved. Moreover an objective gait analyses is made to make sure the implant improves mobility of the hind leg<sup>36</sup>.

*Why is it achievable to develop a personalized implant that preserves motion:* before every implant a 3D-printed prediction model is computed to study the minimal allowed range of hip motion in the presence of the personalized implant. Thus far, predicted models have been 3D-printed and successfully tested in canine cadaveric hip joints.

## **3. Study the post-mortem bone ingrowth, biomechanical stability and histopathology**

Post-mortem bone ingrowth is visualized by micro-CT imaging. Thereafter, biomechanical stability of the implant is tested and followed by histopathological examination.

*Why is this achievable:* micro-CT imaging is frequently used as a post-mortem imaging modality to measure bone ingrowth in implants and scaffolds, the facilities are available and there is in-house expertise. Biomechanical setups have been used to measure break-out strength in previous models and partners with expertise within the locomotion field will be conducting these measurements. The research group is equipped and processes up and running protocols for the histopathological evaluation of the collected tissues.

## **4. To study the capabilities of MRI to replace CT imaging for the pre-operative segmenting of the 3D bone structures and for post-operative follow-up.**

During pre-operative analyses and post-operative follow-up repetitive radiative imaging is made, for example CT scan. Given that hip dysplasia is primarily a disease of adolescent patients, excessive radiation caused by repetitive CTs is not preferred. Conventional MR imaging, which is free of radiation, is only suitable for studying soft tissues. We have developed an MRI sequence that enables visualisation of bone (hard tissue). In this study, the bone-MR images will be compared to CT images for a first time *in vivo*. Successful implementation of this bone-MRI technique will avoid unnecessary radiation of adolescent patients treated for skeletal disorders, like hip dysplasia and scoliosis.

*Why is this achievable:* The bone-MRI sequence is already optimized on multiple cadavers. Analysis has shown that bone-MRI is comparable to CT for the canine hip joint of middle and large breed dogs. The use of the bone-MR imaging will not increase suffering for the animals as it is done in the same session as CT imaging. As such no additional animals are needed to research this key objective. The original required amount of patients for this study is enough to answer this objective.

## **5. To develop a bioresorbable implant on the long term.**

The treatment modality developed within this project is aimed for young patients that have not developed yet considerable osteoarthritis. As such, a treatment strategy based on a personalized metal implants may have its limitations with regard to durability specifically in the human patient population. The human patients treated are young, within their most active working life, and physically active. In order to meet their requirements, on the long term the therapy developed within the project should be based on a 3D-printed bioresorbable implant. Within the course of this project we aim to study such biomaterials and when proven safe, their feasibility will be studied *in vivo* employing the same approach as described for the titanium implant (in vitro, followed by cadaveric studies, and subsequent studies with experimental dogs).

*Why is this achievable:* There is ample expertise in 3D-printing of bioresorbable biomaterials and in how they enhance bone regeneration. Furthermore, there is active collaboration with groups that study *in vivo* the bone-conductive and -inductive properties of these biomaterials.

### 3.3 Relevance

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

#### **Social relevance:**

Hip dysplasia is a common cause for a loss in quality of life in both canine and human patients. The secondary osteoarthritis affects the daily routine in a severe way, according to some estimates, hip dysplasia is involved in 20-40% of all human patients with osteoarthritis of the hip<sup>4</sup>. This in turn can lead to pain<sup>11,17,41</sup>, lameness<sup>5,38</sup> and loss of function<sup>11,17</sup> of the untreated or not properly treated dysplastic hip<sup>5,10</sup>. With the course of the next 5 years we want to create and validate a new treatment method that is less invasive for the canine patient, with at least equal results compared to the current - highly invasive - golden standard. The new canine treatment presumably provides faster recovery and is therefore economically advantageous for canine owners. Similarly, when this personalized treatment strategy can be applied in the clinic (as a spin off the present project), also human patients will benefit from these advantages.

**Ethics of hip dysplasia in the canine population.** Hip dysplasia is a hereditary disease with a yet unknown genetic background. Hip dysplasia is a complex polygenetic disease and to this end, despite extensive research at national and international level, suspect genes have not been identified. Breed societies address the issue of hip dysplasia by giving negative breeding advice for parents that have radiological (and not necessarily clinical) disease. Regardless of these broadly applied strategies, hip dysplasia is not eradicated. A complicating factor in this respect is also the observation that, despite negative breeding advice, there are breeders/owners that do not comply. Altogether, these observations imply that while the prevalence of hip dysplasia declines the disease does not cease to exist and minimally invasive options are needed for the canine population affected by hip dysplasia. Noteworthy, also dogs surgically treated for hip dysplasia are provided with a negative breeding advice.

#### **Scientific relevance:**

This project will pave the way towards implementation of personalized 3D-printed implants in the clinic. The current project aims at treating hip pain and limiting secondary arthrosis caused by hip dysplasia with a personalized 3D-printed implant. There are numerous other orthopaedic diseases that can profit from such an approach both in the veterinary and human medicine. Such orthopaedic diseases are for instance: patella and shoulder instability, bone tumor plating, and other joint supporting implants. By segmenting patient specific 3D data from body scans a personalized implant is created providing a proof of concept. Bone-MRI and CT are researched as imaging modalities to ensure both could be used to segment the patients' anatomy. This imaging modality forms the basis for new developments within the imaging field with broader applications where repetitive imaging is needed specifically in young patients and unnecessary radiation can be avoided. The information gathered in the course of this project will provide a better understanding of how personalized implants facilitate joint health and mobility that can be further translated as a spin off this project towards other joints, like the knee and shoulder.

### 3.4 Research strategy

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

This project started by producing an *in silico* model as a proof of concept of a patient specific implant. After the successful *in silico* design we translated the research to a first cadaver to proof the concept *in situ*. After optimizing the procedure in cadaveric canines a translation is made to a first *in vivo* experimental dog study. To this end, a pilot study will be conducted with limited number of experimental dogs (n=2-3). If it appears, based on the read out parameters based on key objective 1 and 2, that the design of the implant needs to be further fine-tuned for optimal preservation (Go/No Go criterium) of the range of motion of the hip joint and limb function, a subsequent pilot study will be conducted.

The Go/No Go criteria for translation towards client owned dogs suffering from hip dysplasia are based on findings from the *in vivo* study with experiment dogs:

- During implantation no severe adverse events are encountered.
- The implant stays in position after implantation.

- The morbidity in the direct post-operative period is minimal.
- Range of motion is similar to a healthy non dysplastic hip joint.
- The objective gait analyses shows improvement.

When all these criteria have been met, the treatment strategy based on the personalized 3D-printed implant will be translated towards the canine patient population suffering from hip dysplasia. Dependent on which criteria are not met within the first pilot study, the prosthesis will be redesigned and tested *in silico* followed by cadaveric studies, before we conduct follow up *in vivo* studies with experimental dogs with hip dysplasia (a second pilot study). Only when these studies have shown safety and efficacy in experimental dogs and canine patients with hip dysplasia, we will further pursue the development of bioresorbable 3D-printed implants.

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

This project encompasses 5 key objectives

- 1. Demonstrate safety of the surgical approach and study tissue response on the personalized implant.**
- 2. Study the effect of the personalized implant on hip joint mobility.**
- 3. Study the post-mortem bone ingrowth, biomechanical stability and histopathology**
- 4. To study the capabilities of MRI to replace CT imaging for the pre-operative segmenting of the 3D bone structures and for post-operative follow-up.**
- 5. To develop a bioresorbable implant on the long term.**

These are described in more detail below:

- 1. Demonstrate safety of the surgical approach and study tissue response on the personalized implant.**

Approach: The surgical approach for the implantation of the scaffold is studied intensively in numerous cadavers before performing the approach *in vivo*. We have already conducted several of these cadaveric studies. A pilot study will be performed with a limited number of experimental dogs with radiological confirmed hip dysplasia. Based on the imaging modalities employed CE-marked personalized implants will be produced and thereafter surgically placed in the affected hip joint(s). The determination of the reaction and properties of the implant during implantation is monitored by use of CT and/or MRI imaging techniques.

**Go/No Go:** after implantation, correct positioning of the implant should be confirmed. The imaging modalities will be employing *in vivo* in a longitudinal manner to follow up the position of the implant and the hip joint itself. If the implant differs from the predicted position, adjustments in approach or method of attachment need to be made.

- 2. Study the effect of the personalized implant on hip joint mobility**

Before an implant is printed a prediction model is computed to study the minimal allowed range of motion of the hip joint in the presence of the personalized implant.

**Go/No Go:** the predicted range of motion is similar to a healthy non dysplastic joint. Only when these criteria are met the prosthesis is printed and implanted. Clinical and orthopaedic examination is performed, together with an objective gait analysis to specifically determine the range of motion of the hip joint. The prosthesis should not cause pain with passive movement of the joint, nor during locomotion.

- 3. Study the post-mortem bone ingrowth, biomechanical stability and histopathology**

Post-mortem the bone ingrowth is visualized by micro-CT imaging frequently used as a post-mortem imaging modality to measure bone in-growth in the porous part of the implants and scaffolds. Afterwards the biomechanical stability of the implanted prostheses is tested. Biomechanical setups are used to measure break-out strength. Subsequently, histopathology of the surrounding tissues is conducted in order to determine how joint tissues respond to the extra-articular personalized implant. This is done on a tissue and cell-level scale. We will concentrate on cartilage integrity and the joint capsule to determine

how the implant preserves joint health.

**Go/NoGo:** At long term *in vivo* follow up of the implanted prosthesis, the break-out force of the scaffolds should be at least similar to the break-out force registered in biomechanical cadaver studies. Moreover, the break-out force needs to be at least 50 Newton to ensure safe daily activity. If the break-out force is not preserved, the implant needs to be adjusted. If proper bone ingrowth did not occur, the porosity of the implant will be adjusted and studied further before testing it again in a new pilot. Finally, if histopathology shows the implant does not prevent secondary osteoarthritis, the implant design needs adjustment before testing the renewed design in another pilot.

#### **4. To study the capabilities of MRI to replace CT imaging for the pre-operative segmenting of the 3D bone structures and for post-operative follow-up.**

**Approach:** to correctly compare the MR imaging to the CT imaging multiple scans are made in multiple time points. Pre-operatively a first comparison is made to establish the baseline. After implantation of the implant another comparison is made between the MR and CT imaging with an implant *in situ*. Finally, after termination of this study a last comparison is made to compare both imaging modalities to the histopathology.

**Go/NoGo:** If during any stage of the imaging comparison it can be concluded that MR is inferior to CT imaging, then CT is used as the leading imaging modality for the *in vivo* studies. Inferiority is measured during preoperative bone segmentation and postoperative implant visualization *in vivo*.

#### **5. To develop a bioresorbable implant on the long term.**

**Approach:** When, on the long term, the therapy developed within the project is based on a 3D-printed bioresorbable implant, *in vivo* studies will concentrate on its biocompatibility and the duration of its resorption. *In vivo* studies will only be conducted with biomaterials that have been extensively validated *in vitro* for all relevant aspects (including cytotoxicity, osteoconduction, osteoinduction, resorption rate) and *in vivo* evaluation in small animal models. The latter is the focus of other parallel projects and include estimation of the properties of the scaffold in an ectopic location (subcutaneously). When the implant meets the criteria (osteoinductive and osteoconductive, resorbes over time without toxic by-products), proof of concept is shown in a large animal model, i.e. experimental dogs with hip dysplasia. *In vivo*, the resorption of the implant is tracked by imaging modalities such as CT and/or MR imaging and measuring implant specific resorption markers in the blood and the innate immune response, including for example leucocyte count and differentiation. After termination of the study biomechanical tests are done and afterwards the implant is resected and histologically tested on resorbable implant residue as described in detail in the previous key-objectives.

**Go/NoGo:** biomaterials will be employed only when *in vitro* testing and *in vivo* testing (subcutaneous implantation) have shown to be safe and effective in inducing and conducting bone formation.

**Timeline overall strategy:** After KO 1 has been completed, we will start addressing KO 2-4. We aim to start with a pilot study of 2 to 3 dogs. Based on this study and the described Go/No Go criteria we will either continue with first-in-dog studies (when all criteria are met) OR improve further the design of the implant dependent on what needs to be improved (for example, bone ingrowth, secondary changes of the surrounding soft tissues, range of motion of the hip joint, etc).

The first pilot study is aimed for long term follow up (1 year). After termination, tissue processing and analysis of the whole set of data is expected to be between  $\frac{3}{4}$  - 1 year. If the design of the implant needs further improvement, a new cycle will be initiated going through KO1 and so on. As such, in the case two rounds of *in vivo* experiments are needed, at least 3-3.5 years will be needed to complete the analysis. Given that long term experiments need also to take into account the presence of scientific personnel with the necessary expertise, we believe that 5 year is a realistic estimation for completion of the trajectory.

---

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

The main objective is to safely and properly study the effects of the personalized implant on an experimental canine model of hip dysplasia. Prior to the *in vivo* study a careful concept model is made. Initially the concept is designed on 3D-printed bones from a cadaver. After the validation of the 3D printed concept *In Silico* and through micro-CT imaging the therapy is translated to a full cadaver setting.

For the experimental canine study, canines with dysplasia are required for a valid animal model. These animals will be obtained from a licenced US-based breeder. After requiring the dysplastic canines a first scanning session is done to visualize the canines specific anatomy. This session is done in CT (golden standard) and/or bone-MRI to compare results (KO4). This computed anatomical model will be used to modify a patient specific pelvic extending implant. Various tests are done to optimize design, size and screw hole trajectory planning. Prior to implantation general clinic and orthopaedic examination is performed to determine joint laxity, limb function and welfare status of the animals so a comparison with the postoperative situation can be made (KO2).

After optimizing and 3D printing the implant, the scaffold is carefully implanted in the dysplastic canine (KO1). The approach and adverse events are studied carefully and when needed the procedure is optimized before starting a secondary pilot study with an adjusted implant. After implantation the hip joint is scanned directly to make sure the desired position is achieved during surgery (KO1). During the postoperative period and before the termination of the study additional scans are made to make sure the implant stays fixed in position (KO1), review the implant resorption (KO5) and compare the two imaging modalities (KO4).

In the postoperative period ranging 4 weeks to 1 year postoperative the canines are followed and examined dependent on the specific question addressed. General clinic and orthopaedic examinations including: Range of motion (ROM) analyses and objective gait analyses (force plate) are performed to follow the postoperative recovery (KO2)<sup>36</sup>. In the case of a bioresorbable implant additional blood tests will be done to follow the innate immune response and the resorption of the scaffold (KO5).

Post mortem research is conducted to achieve information about biomechanical instability, bone ingrowth and histopathology of the capsule (KO3). The bone ingrowth and implant positioning is visualized via radiography and/or (micro-)CT imaging<sup>39,40</sup>. On the smallest resolution it is possible to record bone ingrowth in the porous structure of the scaffold. After micro-CT imaging a biomechanical test is performed to make sure the implant is attached at least as secure as earlier dysplastic cadaver studies showed prior to this test animal study. Finally the hip joint is examined histopathologically (KO3)<sup>29-31</sup>.

#### Reference list

1. Olmstead, M. L. & Olmstead, M. L. *Small animal orthopedics*. (Mosby, 1995).
2. Rettenmaier, J., Keller, G. & Lattimer, J. Prevalence of canine hip dysplasia in a veterinary teaching hospital population. *Vet. Radiol.* (2002).
3. Ganz, R., Parvizi, J., Beck, M. & Leunig, M. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin. Orthop.* (2003).
4. Aronson, J. Osteoarthritis of the young adult hip: etiology and treatment. *Instr. Course Lect.* (1985).
5. Gala, L., Clohisy, J. & Beaulé, P. Hip dysplasia in the young adult. *Jt. Surg Am* (2016).
6. Klaue, K., Durnin, C. & Ganz, R. The acetabular rim syndrome. A clinical presentation of dysplasia of the hip. *Bone Joint J.* (1991).
7. Fu, M., Xiang, S. & Zhang, Z. The biomechanical differences of rotational acetabular osteotomy, Chiari osteotomy and shelf procedure in developmental dysplasia of hip. *BMC* (2014).
8. Henak, C., Abraham, C., Anderson, A. & Maas, S. Patient-specific analysis of cartilage and labrum mechanics in human hips with acetabular dysplasia. *Osteoarthr.* (2014).
9. Impellizeri, J., Tetrick, M. & Muir, P. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J. Am.* (2000).
10. Kotlarsky, P., Haber, R. & Bialik, V. Developmental dysplasia of the hip: What has changed in the last 20 years? *World J.* (2015).
11. Roberts, T. & McGreevy, P. Selection for breed-specific long-bodied phenotypes is associated with increased expression of canine hip dysplasia. *Vet. J.* (2010).
12. Schwend, R., Shaw, B. & Segal, L. Evaluation and treatment of developmental hip dysplasia in the newborn and infant. *Pediatr. Clin. North Am.* (2014).
13. Berg-Foels, W., Todhunter, R. & Schwager, S. Effect of early postnatal body weight on femoral head ossification onset and hip osteoarthritis in a canine model of developmental dysplasia of the

- hip. *Pediatric* (2006).
14. Worth, A., Bridges, J. & Cave, N. Seasonal variation in the hip score of dogs as assessed by the New Zealand Veterinary Association Hip Dysplasia scheme. *New Zeal. Vet.* (2012).
  15. Smith, G., Karbe, G., Agnello, K. & McDonald-Lynch, M. Pathogenesis, diagnosis and control of canine hip dysplasia. . 1st edn. Eds KM Tobias ... (2012).
  16. Lopez, M. & Schachner, E. Diagnosis, prevention, and management of canine hip dysplasia: a review. *Vet. Med. Res. Reports* **6**, 181 (2015).
  17. Kirkby, K. & Lewis, D. Canine hip dysplasia: reviewing the evidence for nonsurgical management. *Vet. Surg.* (2012).
  18. Sugano, N., Noble, P. & Kamaric, E. The morphology of the femur in developmental dysplasia of the hip. *J Bone Jt.* (1998).
  19. Vezzoni, A., Dravelli, G. & Vezzoni, L. Comparison of conservative management and juvenile pubic symphysiodesis in the early treatment of canine hip dysplasia. *Vet.* (2008).
  20. Bergh, M. & Budsberg, S. A systematic review of the literature describing the efficacy of surgical treatments for canine hip dysplasia (1948–2012). *Vet. Surg.* (2014).
  21. Pinna, S., Pizzuti, E. & Carli, F. Effects of intertrochanteric varus osteotomy on Norberg angle and percent coverage of the femoral head in displastic dogs. *J. Vet. Sci.* (2013).
  22. Hingsammer, A., Chan, J., Kalish, L. & Mamisch, T. Is the damage of cartilage a global or localized phenomenon in hip dysplasia, measured by dGEMRIC? *Relat. Res.* (2013).
  23. Thomas, S. A review of long-term outcomes for late presenting developmental hip dysplasia. *Bone Jt. J* (2015).
  24. Coobs, B., Xiong, A. & Clohisy, J. Contemporary concepts in the young adult hip patient: periacetabular osteotomy for hip dysplasia. *J. Arthroplasty* (2015).
  25. Clohisy, J. C., Schutz, A. L., St. John, L., Schoenecker, P. L. & Wright, R. W. Periacetabular Osteotomy: A Systematic Literature Review. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **467**, 2041–2052 (2009).
  26. Steppacher, S., Tannast, M. & Ganz, R. Mean 20-year followup of Bernese periacetabular osteotomy. *Clin. Orthop.* (2008).
  27. Troelsen, A. Assessment of adult hip dysplasia and the outcome of surgical treatment. *Dan Med J* (2012).
  28. Love, B., Stevens, P. & Williams, P. A long-term review of shelf arthroplasty. *Bone Joint J.* (1980).
  29. Litt, R. & Coutelier, L. What becomes of the interposed capsule in Colonna's arthroplasty? *Acta Orthop. Belg.* (1990).
  30. Jr, F. M. Capsular change following Chiari innominate osteotomy. *J. Pediatr. Orthop.* (1982).
  31. Smith, J., Goodman, S. & Fornasier, V. The histology of a failed shelf procedure. *Orthop. Rev.* (1989).
  32. Hamanishi, C. & Tanaka, S. The Spitzzy shelf operation for the dysplastic hip retrospective 10 (5–25) year study of 124 cases. *Acta Orthop.* (1992).
  33. Migaud, H., Chantelot, C. & Giraud, F. Long-term survivorship of hip shelf arthroplasty and Chiari osteotomy in adults. *Relat. Res.* (2004).
  34. Ohashi, H., Hirohashi, K. & Yamano, Y. Factors influencing the outcome of Chiari pelvic osteotomy; a long-term follow-up. *Bone Joint J.* (2000).
  35. Jensen, D. & Sertl, G. Sertl shelf arthroplasty (BOP procedure) in the treatment of canine hip dysplasia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim.* (1992).
  36. DeCamp, C. Kinetic and kinematic gait analysis and the assessment of lameness in the dog. *Vet. Clin. North Am. small Anim.* (1997).
  37. Salaffi, F., Carotti, M., Stancati, A. & Grassi, W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin. Exp.* (2005).
  38. Impellizzeri, J. A., Tetrick, M. A. & Muir, P. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **216**, 1089–91 (2000).
  39. Jones, A., Arns, C., Sheppard, A. & Hutmacher, D. Assessment of bone ingrowth into porous biomaterials using MICRO-CT. *Biomaterials* (2007).
  40. Jones, A., Milthorpe, B., Averdunk, H. & Limate, A. Analysis of 3D bone ingrowth into polymer scaffolds via micro-computed tomography imaging. *Biomaterials* (2004).
  41. Morvan, J. et al. Relationship between hip dysplasia, pain, and osteoarthritis in a cohort of patients with hip symptoms. *J. Rheumatol.* **40**, 1583–1589 (2013).



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

Serial number	Type of animal procedure
1	Proof of concept: 3D-printed personalized implants for hip dysplasia
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



## Bijlage

### Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
	<i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	1	Proof of concept: 3D-printed personalized implants for hip dysplasia

### 2 Beschrijving dierproeven

#### A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

At the initiation of the *in vivo* study, all experimental animals will undergo general clinical and orthopaedic examination and will be subjected to additional radiological imaging to register and classify hip dysplasia.

#### Is hip dysplasia present in the dog population of the breeder?

Yes. We have screened whether hip dysplasia is present in the dog population. It is present in at least 20-40% of the dogs that have been delivered in the past to the experimental laboratory. As such, we expect to be able to retrieve 2-3 dogs per time with unilateral or bilateral hip dysplasia. Hip dysplasia can be radiologically diagnosed with plain radiography. It is to be expected that the company that breeds the animals have contact with local veterinarians and as such are in position to perform radiography. There is a consensus on how the dog needs to be positioned and this standard is internationally accepted.

Based on the imaging modalities employed CE-marked personalized implants will be produced and thereafter surgically placed in the affected hip joint(s). Follow-up of animals will range between 4 weeks and 1 year post-implantation dependent on the specific question addressed. Animals will be euthanized at termination of the *in vivo* experiment in order to collect the implants and treated-hip joint for further analysis.

Surgical approach: The placement of the prostheses is done under general anaesthesia and proper pain medication. The hip joint is approached via a minimal invasive posterolateral incision, following a well-described and often used approach for the hip joint of canine patients. The implant is implanted extracapsular and extraarticular and fixed in position with 3-5 screws depending on the patient specific

design. Weight bearing of the hip joint is allowed directly postoperative after judging the placement via CT or MRI imaging. Revalidation consists of proper pain medication, early mobilisation and where necessary physiotherapy/hydrotherapy.

Read out parameters:

In vivo: alongside general clinical and orthopaedic examination and objective gait analysis (force plate) that monitor limb function and joint laxity, additional radiological imaging modalities will be employed to follow up the implant and treated hip joint. Imaging modalities involve CT scan imaging and/or MRI imaging. Furthermore, blood will be collected in a longitudinal manner only in the studies where a bioresorbable implant is employed (key objective 5).

Post-mortem:

- a. Radiography and CT/MRI to determine position of the implant in relation to the bony structures and determine bone ingrowth in the porous part of the implant.
- b. Thereafter, the hip joint (including the implant) will be harvested and further processed for biomechanical and/or histopathological evaluation.

---

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

**Clinical and orthopaedic examination:** is performed prior to and post-implantation to determine the joint laxity, limb function and welfare status of the animals (mild procedure). Indicated time points included: prior to implantation and after implantation (i.e. 1, 2, 4, 8, 12 weeks after implantation and thereafter once per 1-2 months until termination of the study).

**Gait analysis** (force plate and/or fluoroscopy) is conducted at the same time points as the clinical examination (mild procedure). This technique provides an objective measure of limb function pre- and post-implantation.

**Radiographic imaging** (CT/MRI) may be performed 3 to 4 times under general anaesthesia (mild procedure). Both modalities provide complementary information on location of the implant in relation to the bony structures and help determine joint space width in a longitudinal manner. When CT and MRI are both performed, they are conducted consecutively in the same anaesthetic session.

**Blood analysis** (only applicable to a study addressing key objective 5): blood is collected prior to implantation (basic levels) and after the implantation of the bioresorbable prosthesis for the course of the in vivo study (for example 1, 2, 4, 8, 12 weeks after implantation and thereafter once per 1-2 months until termination of the study)

In the course of these studies we aim to develop and study safety of a personalized implant that aims to correct the hip joint malformation related to hip dysplasia. Given that we work with an animal model with naturally occurring hip dysplasia, we will ask the provider to screen radiographically their dog population. Dogs with unilateral or bilateral hip dysplasia will be purchased and included in the study. In the first studies implants will only be placed unilateral. When unilateral placement is successful and dogs recover as expected, we will continue with studies where implants are placed bilateral with a time period in between of minimally 6 weeks. The latter is similar to the clinical situation, where dog patients with hip dysplasia are treated bilateral with a lag time of 6 weeks. The latter is related to the fact that, waiting for longer period of time has detrimental effects on the yet untreated dysplastic hip joint and may lead to failure of the treatment.

---

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

These studies are not subjective to power analysis as they intent to set up proper implantation of the personalized implant and will compare limb function of the treated side by comparing the read out parameters prior to and after implantation in a longitudinal manner. The experimental studies intent to show safety, and as such only a small number of animals are needed in the pilot phase. The chosen amount is a consensus of expert veterinary surgeons for analyzing feasibility of a new procedure. Efficacy can only be determined in a larger patient population with clinical symptoms prior to implantation. At that stage proper power analysis will be conducted in order to determine the number of animal needed to show that the personalized implant is non inferior to triple pelvic osteotomy (from a clinical perspective), the current golden standard in young patients with hip dysplasia.

---

Note: The incidence of complications and adverse effects of orthopaedic implants is relatively low and as such, this parameter will not be studied in experimental dogs. In that sense, the pilot study is underpowered (for example in an estimated incidence of adverse effects of 2-8%)

## B. De dieren

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

The canine species is considered to be a suitable model to study treatment strategies for hip dysplasia. Like humans, dogs suffer from spontaneous hip dysplasia. Moreover dogs and humans show similarities in the anatomy, etiology, pathology, diagnostics and treatment of hip dysplasia. Hence the dog serves as a preclinical model for translation towards the "first in man" studies, while it serves also the veterinary patient. Young adult mixed breed dogs are suitable for this purpose. The applicants group have recently completed a literature review on this topic and are currently drafting a manuscript.

Animals are ordered at Harlan or Marshal laboratories dependent on the availability and the age. In the canine species, gender is not an important predictive factor, while the contrary is true for humans: in humans females are evidently overrepresented. As such, we will screen both female and male dogs and choose animals dependent primarily on the radiographic presence of hip dysplasia rather than taking gender into account. The prevalence of hip dysplasia in this dog population is sufficient to find the suitable amount of dysplastic dogs for this study.

We plan to perform first a pilot study with 2-3 dogs to show safety and feasibility before we continue with the larger scale experiments in canines in the out-patient clinic to show clinical feasibility. As explained before, in case the design of the implant needs to be improved we may need to repeat the study. Such requirement for improvement may come from the experimental canine study or the subsequent canine out-patient trial. We estimate to need a maximum of 3 "rounds" over the period of 5 years. Taking into consideration all the objectives described in this project we estimate to use maximally 10 dogs in the period of 2017-2022. This long time path is particularly required for objective 5 because the knowledge and experience concerning a weightbearing bioresorbable implant needs extensive studying before reaching experimental/clinical tests.

## C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

## D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

To reduce the amount of animals needed for this study, prior this *in vivo* study multiple *in silico*, *ex vivo*, and cadaveric models were used to test the feasibility and effectiveness of the 3D printed implants. This is done by computer modelling followed by cadaveric studies in readily available canine cadavers of the same size as the population to be treated for hip dysplasia. However to translate this research to the normal patient population an extra test animal step is needed. These *in vivo studies* cannot be replaced with simple *in vitro* models or explant tissue cultures given that we need to translate the treatment strategies not only in a tissue-context but also a disease dependent-context where multiple signalling pathways are deranged. Therefore, we address the challenges of this collaborative project by employing the unique spontaneous diseased canine model, the use of cutting edge biomolecular techniques and strong implementation of the 3Rs. In this respect, the dog serves as a preclinical model for translation towards the "first in man" studies

and the veterinary patient.

In experimental animals longitudinal follow up of the animals is done by modern imaging techniques (1.5T Magnetic Resonance Imaging and 64-slice Computer Tomography) and objective gait analysis (force plate). Supervision of surgeries and postoperative care, anesthesia, postoperative analgesia, imaging and force plate analysis are performed by European board-certified veterinary specialists in surgery (ECVS), neurology (ECVN), anesthesia (ECVA), and diagnostic imaging (ECVDI) (Refinement). Hereby, optimal life quality is provided, while multiple and complementary read out parameters are collected.

In order to further minimize the number of experimental animals, when treatment has been shown to be safe in experimental animals, we will proceed with follow up studies in a clinical setting where veterinary patients with hip dysplasia receive this alternative treatment. This clinical study is not part of this proposal.

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

Animals are allowed to accommodate to their new environment for at least 1 week, they are housed in groups, and only housed separately for one week post-treatment in order to prevent possible wound healing complications. Furthermore, animals are given toys as enrichment. This enrichment is withheld from the animals only immediately after surgical implantation of the personalized construct. During the direct-post-operative period animal handling is limited to the necessary handling in relation to health and pain management. Animals are allowed to be for at least one hour outside their wards in order to play.

Note: It is possible to house 2-3 dogs in a group

## Herhaling en duplicering

### E. Herhaling

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

Niet van toepassing

## Huisvesting en verzorging

### F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

They are housed in groups, and only housed separately for one week post-treatment in order to prevent possible wound healing complications. The side effects of a wound infection outweigh the consequences of individual housing for the maximal period of 1 week post-operatively.

### G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

## Ongeriefinschatting/humane eindpunten

### H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Pain management is done with proper intra-operative pain medication administered with continuous intravenous infusion based on protocols set up in collaboration of certified anesthesiologist. Pain medication is only needed in the direct post-operative period of maximal 7 days. Initial pain medication will consist on the use of NSAIDs and if necessary those will be combined with opioids. Pain management is evaluated on a daily basis in the direct post-operative period based on performance and wellbeing of the animals.

### I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Unilateral lameness of the hind limb, proprioceptive disorders due to nerve impingement

Multiple scanning sessions including anesthesia may result into slight discomfort.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Incorrect placement of the implant may result into the described adverse effect on the short and long term after surgery.

Anesthesia is a slight uncomfortable procedure

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

A certified veterinary surgeon with experience in orthopedics, and specifically experience with surgical modalities related to the hip joint, will place the implant. Follow up of the animals is also done with certified veterinary surgeons to ensure proper notice of clinical signs.

Protocols of anesthesia are prepared under the supervision of a board certified anesthesiologist to guarantee a fitting protocol to each individual procedure that needs to be done under anesthesia

### J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

If general clinical signs are observed indicating severe discomfort animals are euthanized. Humane endpoints include: severe lameness (grade 4 out of 4) that is unresponsive to pain medication.

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

2-8% is estimated based on follow up studies of canine patients treated with the standard of care, i.e. triple pelvic osteotomy. The latter is the gold standard procedure conducted in clinical practice. Hypothetically our procedure holds a lower risk because no anatomically correcting osteotomies are performed.

### K. Classificatie van ongerief

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

matig

### Einde experiment

#### L. Wijze van doden

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

Nee

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

In order to collect post-mortem information that is very important in order to define the protective effects of the personalized implant on hip cartilage integrity and to investigate the possible metaplasia of the joint capsule and also define how robust is the intergration of the implant to its implantation site.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

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

1. Aanvraagnummer : 2017.I.813.009
2. Titel van het project : 3D-printed personalized implants for hip dysplasia
3. Titel van de NTS : Nieuwe behandeling voor heup dysplasie

#### 4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer :

#### 5. Contactgegevens DEC

- Naam DEC : DEC Utrecht  
Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247  
Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

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

- ontvangen door DEC: 17-05-2017
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 31-05-2017 en 16-08-2017
- anderszins behandeld:
- termijnonderbreking(en) van / tot : 06-06-2017/04-07-2017 en 21-08-2017/25-08-2017
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- aanpassing aanvraag:
- advies aan CCD: 25-09-2017

#### 7. De aanvraag is afgestemd met de IvD en deze is hiermee akkoord.

#### 8. Eventueel horen van aanvrager: n.v.t.

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:

#### 9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 06-06-2017
- Datum antwoord: 04-07-2017
- Gestelde vragen en antwoorden:

##### Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: In het projectvoorstel wordt afwisselend gesteld dat dit onderzoek ten behoeve van de mens dan wel van de hond is. Op sommige momenten wekt u de indruk dat de hond een diermodel is waarin toepassingen en materialen voor de mens getest



worden. Op andere momenten lijkt dit onderzoek zich primair op de hond te richten. Graag duidelijker weergeven in hoeverre het onderzoek voor de hond en in hoeverre voor de mens is en geef daarbij ook de relatie tussen beide onderzoekslijnen duidelijk weer. De DEC heeft op dit moment het idee dat dit onderzoek primair gericht is op de hond. In dat geval dient de aanvraag ook meer geschreven te worden vanuit de hond. Graag duidelijker aangeven waar dit projectvoorstel precies zijn belang aan ontleent. *Het onderzoek is voor beide species; de overeenkomsten in het dysplastische ziektebeeld worden beschreven in de project aanvraag. In de tijdlijn, zal een klinische studie bij mensen gaan plaatsvinden wanneer zowel de experimentele honden studie als de patiënten honden studie veelbelovende resultaten laten zien. Een humane klinische studie zal dus een spin-off zijn van dit project. Een 'first-in-dog' is nodig om het concept te translacioneren naar een 'first-in-man'. De projectaanvraag is aangepast om dit helder te formuleren.*

- 3.2 Doel: Het is de DEC niet duidelijk of u alle vijf de doelen binnen dit project gaat nastreven. Doelstellingen die niet geadresseerd worden in de proeven waarvoor nu een vergunning wordt aangevraagd kunnen wel in de context genoemd worden bij de achtergrond, maar niet als doelstelling van dit project. Graag verhelderen en zo nodig aanpassen.

*De vijf key-objectives benoemt in de projectbeschrijving worden binnen dit project nagestreefd. De stap naar de patiënt (hond of mens) is niet onderdeel van dit project en is op basis van dit commentaar verwijderd. Het is wel opgenomen in de context van de bredere relevantie van dit project.*

- 3.3 Belang: Bij de social relevance is het niet duidelijk of het over mensen of over honden gaat. Het belang graag onderbouwen op basis van waar de echte toepassing ligt. Ook zou de DEC graag zien dat de medische relevantie voor de mens en de veterinaire relevantie voor de hond worden weergegeven. Dit dient ook op een reële wijze te gebeuren. Als dit onderzoek zich primair op een probleem bij honden richt en geen directe relevantie heeft voor de mens, dan dient dat ook zo genuanceerd mogelijk te worden gepresenteerd.

*Dit project heeft als hogere doel om een behandeling te ontwikkelen voor canine en humane patiënten. Het preklinische werk valt binnen het project aanvraag. De sociale relevantie wordt toegelicht vanuit het oogpunt van beide species juist om het concept van "One Medicine" te benadrukken.*

- 3.3 Belang: De DEC is zich ervan bewust dat er een maatschappelijke discussie gaande is over het al dan niet behandelen van HD bij de hond, omdat in veel gevallen sprake is van een vermijdbaar probleem dat samenhangt met de fokstrategie. De DEC zou graag zien dat u ingaat op het maatschappelijke probleem van het fokken van honden die HD hebben, maar daarbij ook aangeeft voor welke honden het niet vermijdbaar is (algemeen bestaand en blijvend klinisch probleem dat er niet 'uit te fokken' is).

*Heupdysplasie bij de hond is een erfelijke ziekte met een onbekende genetisch achtergrond. De genetische oorzaak van heupdysplasie is complex, het is een polygenetische aandoening en tot op heden is/zijn er nog geen oorzakelijke genen voor HD gevonden, dit na decennia*

*lang genetisch onderzoek door vele onderzoeksgroepen over de hele wereld. In de fokprogramma's van meerdere rassen wordt fokadvies gegeven op basis van resultaten van screening van röntgenfoto's op HD van jonge volwassen honden. Deze screening is succesvol gebleken om ernstige HD binnen risico rassen tot een aanvaardbaar niveau terug te dringen maar screening leidt niet tot volledige eliminatie van HD uit een ras. Daarom komt heupdysplasie nog steeds voor en is het reëel dat heup dysplasie niet zal verdwijnen in afzienbare tijd zolang er geen andere screening tools (bijv. bloed testen op afwijkende genen) worden uitgevonden. Een bijkomend probleem is dat HD generaties kan overslaan en dus fokken met twee ouders die vrij zijn van HD geen garantie is op HD-vrije nakomelingen. Tevens is er een ontwikkeling gaande in kynologisch Nederland dat binnen één ras, meerdere rasverenigingen worden gedoogd. Dit vloeit voort uit het feit dat een deel van de hondenbezitters niet willen voldoen aan de strenge eisen van sommige rasverenigingen met betrekking tot de vele screeningstesten voor de aandoeningen binnen het ras. Dit alles leidt ertoe dat HD voorlopig nog zal voorkomen en bij een aantal honden tot ernstige aantasting leidt van de kwaliteit van leven. Indien een hond chirurgisch wordt behandeld voor HD gaat dit altijd gepaard met een negatief fokadvies voor de toekomst. Bovengenoemde argumenten zijn nu opgenomen in de betreffende deel van project beschrijving.*

- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC vraagt zich af of er criteria te noemen zijn (go/no go momenten) tussen de stappen die u zet binnen dit onderzoek. Zo ja, dan graag opnemen bij de strategie.  
*De criteria (Go/No Go momenten) tussen de verschillende stappen van het onderzoek worden alleen algemeen beschreven in 3.4.1 en in detail geadresseerd in 3.4.2 (zie aldaar in de aanvraag).*
- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC ziet de uitwerking van stap 5 niet terug in de bijlage. Indien dit niet plaatsvindt binnen dit project dient het ook niet genoemd te worden of dient u aan te geven dat dit niet wordt onderzocht binnen dit project.  
*In de bijlage is stap 5 beschreven als volgt: "Furthermore, blood will be collected in a longitudinal manner only in the studies where a bioresorbable implant is employed (key objective 5).1. Demonstrate safety of the surgical approach and study tissue response on the personalized implant. Blood analysis (only applicable to a study addressing key objective 5): blood is collected prior to implantation (basic levels) and after the implantation of the bioresorbable prosthesis for the course of the in vivo study (for example 1, 2, 4, 8, 12 weeks after implantation and thereafter once per 1-2 months until termination of the study)".*
- 3.4 Onderzoeksstrategie: Wat bedoelt u precies met post-mortem "bone ingrowth"? Is dat wel van toepassing bij titanium?  
*Om botingroei, en daarmee dus osteointegratie van het implantant te bewerkstelligen, zal het titanium implantaat aan de zijde waar het contact maakt met het bot poreus zijn. Dit is verduidelijkt zowel in de project beschrijving, NTA als in de dierproeven bijlage.*

## Bijlage 1

- A: Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Hier worden met name de uitleesparameters weergegeven, maar over de ingreep zelf staat er niets. Graag alsnog de ingreep zo beschrijven dat ook als vanzelf duidelijk wordt welke ongeriefsconsequenties een dergelijke heupoperatie voor de hond heeft (inclusief het natraject etc.).  
*De benadering van het heup gewricht van de hond is een bekende behandeling bij nogal wat aandoeningen bij de hond zoals fractuur, luxatie en behandeling voor heupdysplasie zoals bekken kanteling, heupkop en hals resectie en heup prothese. Het heupgewricht wordt chirurgisch benaderd op basis van al beschreven en gestandaardiseerde technieken die uitgebreid beschreven zijn in veterinaire handboeken. Deze benaderingen en behandelingen zijn bovendien opleiding vereisten van de dierenarts-specialist in de chirurgie van gezelschapsdieren. Ook is er veel ervaring met betrekking tot de nazorg na heup operaties bij de hond, hierbij valt te denken aan adequate pijnbestrijding, vroege mobilisatie en revalidatie met behulp van dierfysiotherapie en hydrotherapie. De instelling heeft een dierfysiotherapeut in dienst die bij de revalidatie van de experimentele dieren en de hond patiënten betrokken zal worden. Dit wordt kort beschreven in de dierprocedure.*
- B: De dieren: De DEC krijgt de indruk dat u een pilot met 2-3 honden doet, vervolgens naar humane patiënten gaat, en op geleide van wat u bij de patiënt aantreft dit weer terug gaat naar de hond om de implant en de operatie verder te "fine tunen". Anders kan de DEC niet verklaren waarom u 5 jaar nodig heeft voor dit project. Graag verhelderen hoe u precies te werk gaat en waarom dat vijf jaar kost.  
*We beginnen met een pilot met 2-3 honden. Op basis van de behaalde resultaten kan het zijn dat de strategie verder moeten verbeteren, bv de design van implantaat veranderen om botingroei te verbeteren of secundaire veranderingen van de zachte weefsels te voorkomen. De verbeteringen betreffende behandeling zullen uitsluitend gebeuren na feedback van de hond en niet van de mens. Klinische studie bij mensen zal pas gaan plaatsvinden als zowel de experimentele honden studie als de patiënten honden studie veelbelovende resultaten laat zien. Bij de eerste pilot beogen we een lange termijn in vivo follow up van 1 jaar. Aansluitend zal uitgebreid post-mortem analyse plaats vinden die 3/4 tot 1 jaar kan duren. Op basis van deze bevindingen zullen we beslissen of we verbeteringen in de strategie moeten aanbrengen. De design van het gereviseerde implantaat zal aansluitend eerst het hele voortraject in cadaver materiaal doorlopen en daarna pas, indien succesvol, vertaald worden naar een nieuwe nieuwe in vivo studie. Dat betekent dat we voorzien dat we voor twee cycli van pilot in vivo studies met experimentele honden minstens 3 jaar bezig zullen zijn. Planning van experimenten van lange termijn kan uitdagend zijn en daarom houden wij rekening ermee dat we vertraging kunnen oplopen, bv activiteiten uitstellen voor de zomer periode van 2 maanden dat het onderzoeksteam niet compleet is. Deze aspecten worden nu belicht onder 3.4.2 na gedetailleerde beschrijving van de key objective, approach and Go/No Go momenten.*

#### Niet Technische Samenvatting

- De DEC raadt u aan de NTS nog een keer na te kijken en daarbij te letten op de spelling en zinsbouw.

*De NTS is aangepast.*

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

- Datum vragen: 21-08-2017

- Datum antwoord: 25-08-2017

- Gestelde vragen en antwoorden:

#### Niet Technische Samenvatting

- 3.1 Beschrijving doelstellingen: In de NTS staat vooral wat u niet gaat doen, maar niet duidelijk wat u wel gaan doen. De DEC adviseert u duidelijk te verwoorden wat u gaat doen in dit project.

*Dit is aangepast in de NTS.*

- 3.5 Indeling dierproeven naar de verwachte ernst: In de bijlage staat vermeld dat het ongerief matig is en hier staat vermeld dat het gering tot matig is. Dit dient in overeenstemming met elkaar gebracht worden.

*Dit is aangepast in de NTS.*

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

#### 10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

- Aard expertise:
- Deskundigheid expert:
- Datum verzoek:
- Strekking van het verzoek:
- Datum expert advies:
- Advies expert:

#### **B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)**

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

#### **C. Beoordeling (inhoud):**

1. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Dit project betreft de ontwikkeling van een nieuwe behandeling voor heupdysplasie (HD) bij de hond, waarbij gebruik gemaakt wordt van een 3D-geprint titanium implantaat dat geheel op maat voor de betreffende patiënt is gemaakt op basis van een voorafgaande scan van de bouw van de botten in het heupgewricht. Deze behandeling dient als vervanging voor de bestaande zeer invasieve ingreep waarbij ingrijpende veranderingen moeten worden aangebracht aan de botten in het

operatiegebied. Na optimalisatie van de nieuwe behandeling en materialen in een ex vivo en in silico setting, worden achtereenvolgens de veiligheid van de nieuwe behandeling, het effect op de mobiliteit van het gewricht en de ingroei van het bot in het implantaat in vivo beoordeeld, onder andere met behulp van CT- en MRI-scans en door post mortem analyse van het gewricht. Uiteindelijk beoogt men ook een implantaat te ontwikkelen dat in het lichaam wordt geresorbeerd en op den duur vanzelf vervangen wordt door het bot van de ontvanger. Hiervoor denkt men maximaal 3 pilotstudies met 2 tot 3 honden te doen, waarna men verder gaat met de behandeling van patiënten (geen dierproef en geen onderdeel van deze aanvraag) om ook de klinische haalbaarheid vast te stellen. Dit laatste gebeurt mede met het oog op toepassing van dezelfde behandeling bij (jonge) mensen met heupdysplasie. De DEC Utrecht is van mening dat dit een toetsbaar project is, het meest overeenkomend met voorbeeld 4B uit de handreiking. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De aanvrager heeft de opbouw van het project en de momenten waarop besloten wordt over de voortgang ervan, inclusief de criteria daarvoor, duidelijk beschreven. De DEC is er daardoor van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over de voortgang van het project en er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling.

#### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van het project is het aantonen van veiligheid en effectiviteit van een nieuwe behandeling voor heupdysplasie bij de hond, waarbij gebruik gemaakt wordt van een 3D-geprint (titanium) implantaat dat geheel op maat voor de betreffende patiënt is gemaakt op basis van een voorafgaande scan van de bouw van de botten in het heupgewricht. Het uiteindelijke doel is het implementeren van een dergelijke behandeling in de diergeneeskundige kliniek en op termijn mogelijk ook in de humane geneeskundige praktijk, maar dan met (bio)resorberebare implantaten. De DEC is van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel. De verwachting dat, bij gebleken veiligheid en effectiviteit in de experimenten in deze aanvraag, de behandeling binnen de looptijd van dit project kan worden geïntroduceerd voor patiënten (honden) is reëel. Het directe doel van het onderzoek is bovendien gerechtvaardigd in de context van het onderzoeksveld.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de heupdysplasie patiënten (zowel honden, als mensen), de eigenaren van de honden, de proefdieren en de onderzoekers. Heupdysplasie is bij honden een regelmatig voorkomende aandoening. Door af te zien van fokken met honden die deze aandoening hebben, kan de incidentie van heupdysplasie

weliswaar worden teruggedrongen, maar niet volledig worden uitgebannen. Ook bij mensen komt heupdysplasie voor. Zo is bij een aanzienlijk deel van de mensen met osteoartritis van de heup, heupdysplasie op zijn minst mede de oorzaak daarvan. Een adequate behandeling kan pijn, moeilijk lopen en schade op de lange termijn tegen gaan. De huidige operatieve behandeling is zeer invasief, technisch ingewikkeld en kent relatief veel complicaties, zowel bij de hond, als bij de mens. Een nieuwe, voor de patiënten veel minder belastende behandeling voor heupdysplasie, waarbij gebruik gemaakt wordt van een 3D-geprint (titanium) implantaat dat geheel op maat voor de betreffende patiënt is gemaakt op basis van een voorafgaande scan van de bouw van de botten in het heupgewricht, zou een belangrijke vooruitgang kunnen betekenen. Een minder belastende ingreep en sneller herstel is in het belang van de patiënten. De proefdieren in dit project zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress ondervinden en pijn ondergaan. Uiteindelijk zullen ze in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven. Voor de eigenaren van honden met heupdysplasie geldt dat het beschikbaar komen van deze nieuwe behandeling hen de mogelijkheid biedt om hun hond een betere, minder belastende behandeling te bieden, waarvan de hond naar verwachting sneller herstelt. Aangenomen mag worden dat dit in hun belang is, aangezien ze in het algemeen een emotionele band met de hond zullen hebben en een zorgplicht zullen ervaren. Voor de onderzoekers geldt dat het publiceren van belangrijke nieuwe wetenschappelijke inzichten resulteert in een goede wetenschappelijke reputatie, hetgeen vaak de sleutel is voor het verkrijgen van nieuwe onderzoeksmiddelen en mogelijkheden. Dit kan door de onderzoeker zelf van belang geacht worden, maar dient naar de mening van de DEC geen rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van proefdieren. Het gaat uiteindelijk om de vraag of dit onderzoek belangrijke maatschappelijke en wetenschappelijke doelen dient (gezondheid, kennis).

6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

#### *Proefopzet en haalbaarheid*

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.
8. De doelstellingen van het project zijn realistisch en de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten hier logisch bij aan. Bovendien heeft deze groep veel ervaring in dit onderzoeksveld en wordt gewerkt met veterinaire chirurgen die uitgebreide ervaring hebben met heupdysplasie patiënten. Het onderzoek is ingebed in een vooraanstaande veterinaire faculteit, waar alle noodzakelijke voorzieningen aanwezig zijn. De DEC is dan ook van mening

dat het project goed is opgezet, en dat deze strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.

### *Welzijn dieren*

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
  - Niet-menselijke primaten (10e)
  - Dieren in/uit het wild (10f)
  - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
  - Zwerfdieren (10h)
  - Hergebruik (1e lid 2)
  - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
  - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
  - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn, met uitzondering van een periode van maximaal een week na de operatie teneinde een ongecompliceerd herstel mogelijk te maken. De DEC is van mening dat dit gerechtvaardigd is.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief wordt hoofdzakelijk bepaald door de operationele ingreep waarbij het implantaat wordt aangebracht (matig) en in minder mate door de handelingen die daarna nodig zijn om de veiligheid en effectiviteit van de behandeling te kunnen beoordelen: orthopedisch onderzoek, analyse van de gang en het maken van CT- en MRI-scans onder anesthesie (licht). Het ongerief is naar het oordeel van de DEC juist ingeschat als matig voor alle dieren.
12. De te gebruiken honden worden aangekocht bij een proefdierfokker op basis van de aanwezigheid van heupdysplasie (vastgesteld middels een scan) en zijn afkomstig uit een foklijn waarvan bekend is dat bij een relatief groot deel van de dieren spontaan heupdysplasie voorkomt. Het fokken met dieren waarvan bekend is dat de nakomelingen een verhoogde kans hebben op heupdysplasie, kan gezien worden als een aantasting van de integriteit van de dieren. Het experiment zelf voegt hier in termen van aantasting van de integriteit weinig aan toe. De experimentele ingreep is gericht op het herstellen van de afwijking. Als de ingreep effectief blijkt, dan zullen de honden na herstel van de operatie eerder minder dan meer last van de heupdysplasie ondervinden. De integriteitsaantasting tijdens het experiment beperkt zich derhalve tot instrumenteel gebruik voor onderzoek naar een alternatieve behandeling voor een probleem dat zich zowel bij honden als bij mensen voordoet. De DEC is van mening dat de aantasting van de integriteit gekwalificeerd zou moeten worden als ten hoogste matig.

13. De criteria voor humane eindpunten zijn voldoende specifiek gedefinieerd en toegesneden op het experiment. Het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken is ingeschat op basis van ervaring met de huidige chirurgisch ingreep voor het verhelpen van heupdysplasie. Dit betreft binnen dit project maximaal één dier. De commissie is het eens met deze inschatting en de gehanteerde humane eindpunten.

### 3V's

14. **Vervanging:** De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Na voorafgaand ex vivo en in silico onderzoek, kan uiteindelijk alleen in honden (honden zijn ook doeldieren) voldoende informatie worden verkregen over de veiligheid en effectiviteit van de nieuwe behandeling. Daarvoor is het immers nodig om te onderzoeken of het implantaat na de ingreep op de goede plaats blijft (met behulp van beeldvorming) of de heup normaal kan bewegen en of de hond er goed mee loopt. Bij een implantaat van een ander materiaal dan titanium, waarvan het de bedoeling is dat het wordt geresorbeerd, dient daarnaast ook onderzocht te worden of dit nadelige gevolgen heeft. Natuurlijk kan men veel van deze informatie ook verzamelen door patiënten (honden en mensen) met dit nieuwe implantaat te behandelen, maar het is alleszins redelijk om daaraan voorafgaand in enkele pilotstudies van beperkte omvang met proefdieren het implantaat en de behandeling te optimaliseren, alvorens patiënten te gaan behandelen. Dit geldt te meer, omdat het bij proefdieren mogelijk is de dieren na afloop van de proef te doden en post mortem onderzoek te doen naar de toestand van de heup en de omliggende weefsels.
15. **Vermindering:** Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Het project bestaat uit maximaal drie pilot studies van twee tot drie honden. Door deze stapsgewijze aanpak wordt onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. Verdere informatie over de klinische haalbaarheid van deze behandeling wordt daarna verzameld tijdens de behandeling van grotere aantallen patiënten. Dan betreft het echter geen dierexperimenten meer.
16. **Verfijning:** De honden worden na de ingreep optimaal verzorgd en van pijnstilling voorzien, net zo als men dat zou doen bij patiënten. Het is in het belang van het onderzoek dat de honden de best mogelijke postoperatieve zorg en leefomstandigheden krijgen aangeboden, omdat verwacht mag worden dat dat het herstel en het aanslaan van het implantaat zal bevorderen. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.



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

18. De aanvrager heeft geen voorkeur voor dieren van een bepaald geslacht, maar stelt wel als eis dat de dieren aantoonbaar de afwijking heupdysplasie hebben. Afhankelijk van de beschikbaarheid, zullen zowel mannelijke, als vrouwelijke dieren worden aangekocht.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood, omdat na afloop het heupgewricht dient te worden onderzocht. Daarbij wordt onder andere gekeken naar het effect van het implantaat op de toestand van het heupgewricht, naar eventuele afwijkende celgroei in het omliggende weefsel en naar de wijze waarop het implantaat in het gewricht is geïntegreerd. De dieren worden in overeenstemming met bijlage IV van de EU richtlijn, op een passende wijze gedood.
20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gedood worden in het kader van het experiment.

*NTS*

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd

**D. Ethische afweging**

1. Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?
2. Bij alle dieren vindt een matige aantasting van het welzijn en de integriteit plaats (beschreven in C9 tot C20). De doelstellingen kunnen niet zonder dieren behaald worden. De onderzoekers doen al het mogelijke om het lijden van de dieren en het aantal dieren te beperken. Doel van dit project is het ontwikkelen van een nieuwe, voor de patiënten (honden en mensen) veel minder belastende behandeling voor heupdysplasie, waarbij gebruik gemaakt wordt van een 3D-geprint (titanium) implantaat dat geheel op maat voor de betreffende patiënt is gemaakt op basis van een voorafgaande scan van de bouw van de botten in het heupgewricht. Aangenomen wordt dat dit een minder belastende ingreep is met minder complicaties dan de huidige chirurgische behandeling en dat de patiënt sneller zal herstellen van de ingreep. In dit project wordt dat nader onderzocht. De DEC acht dit van belang voor de betreffende honden, hun eigenaren en voor toekomstige humane patiënten indien deze techniek ook bij mensen toepasbaar blijkt te zijn. Dat het voor de individuele onderzoeker van belang kan zijn om aansprekende onderzoeksresultaten te boeken is juist, maar in de uiteindelijke afweging kent de DEC-Utrecht daar weinig gewicht aan toe.
3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstelling: het ontwikkelen en implementeren van een behandeling voor heupdysplasie, waarbij gebruik gemaakt wordt van een 3D-geprint (titanium) implantaat dat geheel op maat voor de betreffende patiënt is gemaakt op basis van

een voorafgaande scan van de bouw van de botten in het heupgewricht. Aangenomen wordt dat dit een minder belastende ingreep is met minder complicaties dan de huidige chirurgische behandeling en dat de patiënt sneller zal herstellen van de ingreep. De DEC is van mening dat het belang daarvan voldoende zwaar weegt om het schaden van de belangen van de proefdieren (om gevrijwaard te blijven van een aantasting van hun welzijn en integriteit) te rechtvaardigen. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat zij zal kunnen voorkomen dat mens, dier en het milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan.

#### **E. Advies**

##### **1. Advies aan de CCD**

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.

- Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
- Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
- Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

- De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
- De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
- De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

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

##### **3. Er zijn de volgende knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies:**

De DEC heeft uitvoerig stilgestaan bij de vraag of het hier zou kunnen gaan om het ontwikkelen van een behandeling voor een aandoening die feitelijk volledig te voorkomen is. Indien het zo zou zijn dat de enige oorzaak van heupdysplasie bij honden is dat er bij bepaalde hondenrassen bewust gefokt wordt op eigenschappen die met zich meebrengen dat er een sterk verhoogde kans is op heupdysplasie, dan is het ontwikkelen van een behandeling om heupdysplasie te verhelpen niet de juiste oplossing voor het probleem. De DEC is van mening dat door gericht

fokken weliswaar veel gevallen van heupdysplasie voorkomen kunnen worden, maar dat het, door het ontbreken van voldoende inzicht in de complexe genetisch basis van deze afwijking, niet mogelijk is om heupdysplasie bij honden volledig uit te bannen. Voor honden die door deze aandoening worden getroffen zou een minder belastende behandeling met minder complicaties, waarvan ze sneller herstellen, een grote vooruitgang zijn. De DEC deelt in dat opzicht de opvatting van de aanvrager.

De DEC houdt echter wel haar zorgen over het feit dat niet alle fokkers en eigenaren van honden zich houden aan het principe dat niet gefokt zou moeten worden met dieren waarvan gebleken is dat ze heupdysplasie hebben. Wat tegen elke prijs voorkomen moet worden is dat van het beschikbaar komen van een minder belastende behandeling het signaal uitgaat dat het minder urgent is om de hand te houden aan het principe dat niet gefokt wordt met dieren die deze aandoening hebben.



## Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



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

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD1080020173505  
**Bijlagen**  
2

Datum 28 september 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 27 september 2017. Het gaat om uw project "3D-printed personalized implants for hip dysplasia". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1080020173505. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

### **Wacht met de uitvoering van uw project**

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

### **Factuur**

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

**Meer informatie**

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

**Datum:**

28 september 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1080020173505

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

**Bijlagen:**

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

**Datum:**  
28 september 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD1080020173505

### **Gegevens aanvrager**

#### **Uw gegevens**

**Deelnemersnummer NVWA:** 10800  
**Naam instelling of organisatie:** Universiteit Utrecht  
**Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde:** [REDACTED]  
**KvK-nummer:** 30275924  
**Postbus:** 12007  
**Postcode en plaats:** 3501 AA UTRECHT  
**IBAN:** NL27INGB0000425267  
**Tenaamstelling van het rekeningnummer:** Universiteit Utrecht

#### **Gegevens verantwoordelijke onderzoeker**

**Naam:** [REDACTED]  
**Functie:** UHD  
**Afdeling:** Faculteit Diergeneeskunde  
**Telefoonnummer:** [REDACTED]  
**E-mailadres:** [REDACTED]



**Ondertekening**

**Naam:**

[REDACTED]

**Functie:**

[REDACTED]

**Plaats:**

Utrecht

**Datum:**

27 september 2017

**Datum:**

28 september 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1080020173505





## Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UU-ASC

Postbus 80.011

3508 TA UTRECHT



**Centrale Commissie**

**Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**

Aanvraagnummer

AVD1080020173505

**Bijlagen**

2

Datum 28 september 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

### Factuur

Factuurdatum: 28 september 2017

Vervaldatum: 28 oktober 2017

Factuurnummer: 173505

Ordernummer: o.v.v. CB.841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1080020173505	€ 1035,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

**From:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)  
**To:** [Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht](#)  
**Cc:** [REDACTED]  
**Subject:** Aanhouden AVD1080020173505  
**Date:** 30 October 2017 17:45:19

---

Geachte [REDACTED]

Op 27-09-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "3D-printed personalized implants for hip dysplasia" met aanvraagnummer AVD1080020173505. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

### **Welke informatie nog nodig**

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

### **Onduidelijkheden**

In het project zijn maximaal 3 pilot studies opgenomen waarin per studie 2-3 dieren gebruikt zullen worden. Indien positief, zal het onderzoek voortgezet worden in patiënten (honden). Deze proeven maken geen deel uit van deze projectvergunningsaanvraag. Dit betekent dat maximaal 9 dieren nodig zijn voor dit project. U heeft echter 10 dieren aangevraagd. Uit de aanvraag wordt niet duidelijk op basis van welke criteria besloten wordt 2 of 3 dieren per pilot te gebruiken. Ook wordt uit de aanvraag niet duidelijk waarom 1 extra dier wordt aangevraagd. U wordt verzocht dit te verduidelijken.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

### **Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

### **Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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

Met vriendelijke groet,  
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

[REDACTED]  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

T: 0900 2800028  
E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**From:** [REDACTED]  
**To:** [Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht](#)  
**Cc:** [Secretariaat IVD](#)  
**Subject:** RE: Aanhouden AVD1080020173505  
**Date:** 13 November 2017 12:38:48

---

Betreft: aanhouden AVD1080020173505

Aan: [REDACTED]  
Ondersteunend bureau CCD

Geachte [REDACTED]

In reactie op uw vragen, hebben we de tekst aangepast. Ik hoop dat hiermee opheldering is gegeven:

Indeed we have estimated that, over the total time line of the project, we will need a maximum of 3 pilot studies where 2-3 animals will be employed for each pilot. We intend to start with a first study employing three animals and dependent on those results (e.g. how variable is the clinical response of the experimental animals to the correction of the hip dysplasia, how variable is the development of osteoarthritic signs) we plan the follow up.

We have requested 10 animals taking into consideration that we may need to make use of one "reserve" animal. In the section of "Humane endpoints" we discuss the following: "2-8% is estimated based on follow up studies of canine patients treated with the standard of care, i.e. triple pelvic osteotomy. The latter is the gold standard procedure conducted in clinical practice. Hypothetically our procedure holds a lower risk because no anatomically correcting osteotomies are performed." Considering these estimated numbers, one extra dog would be sufficient to cover for the possibility of losing one animal to complete follow up because of reaching the humane endpoint.

Kind regards

[REDACTED]

[REDACTED] DVM, Dipl ECVS

[REDACTED]

[REDACTED]

Faculty of Veterinary Medicine  
Utrecht University

Yalelaan 108 | 3584 CM Utrecht | The Netherlands

[REDACTED]

[REDACTED]

---



## Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

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

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD1080020173505

**Bijlagen**

1

Datum 20 november 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 27 september 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "3D-printed personalized implants for hip dysplasia" met aanvraagnummer AVD1080020173505. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

### **Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 december 2017 tot en met 30 november 2022. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat een vergunning niet voor langer dan 5 jaar mag worden afgegeven.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

### **Procedure**

#### *Advies dierexperimentencommissie*

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie (DEC) DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is ontvangen op 27 september 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Het advies van de DEC is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

**Datum:**  
20 november 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD1080020173505

*Nadere vragen aanvrager*

Op 30 oktober 2017 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op het aantal dieren. Uw antwoord is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

**Overwegingen**

Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

**Bezwaar**

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

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

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

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

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

**Meer informatie**

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

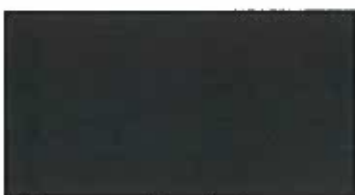
**Datum:**

20 november 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1080020173505

Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:



Algemeen Secretaris

**Bijlagen:**

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



# Projectvergunning

## gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

**Naam:** Universiteit Utrecht

**Adres:** Postbus 12007

**Postcode en plaats:** 3501 AA UTRECHT

**Deelnemersnummer:** 10800

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 december 2017 tot en met 30 november 2022, voor het project "3D-printed personalized implants for hip dysplasia" met aanvraagnummer AVD1080020173505, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is UHD.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 27 september 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 27 september 2017;
  - b Bijlagen dierproeven
    - 3.4.4.1. Proof of concept: 3D-printed personalized implants for hip dysplasia, zoals ontvangen op 27 september 2017;
  - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 27 september 2017;
  - d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 27 september 2017
  - e De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 13 november 2017.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst
<b>3.4.4.1. Proof of concept: 3D-printed personalized implants for hip dysplasia</b>			
	Honden (Canis familiaris)	10	100,0% Matig

### Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.

**Aanvraagnummer:**  
AVD1080020173505

- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

**Voorschriften**

De CCD signaleert dat er binnen Nederland ervaring is op uw vakgebied en dat er al studies met patiënten uitgevoerd worden. De CCD adviseert u om gebruik te maken van deze kennis bij de uitvoering van uw project.





**Aanvraagnummer:**  
AVD1080020173505

## Weergave wet- en regelgeving

### **Dit project en wijzigingen**

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

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

### **Verzorging**

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

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

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

### **Pijnbestrijding en verdoving**

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn

**Aanvraagnummer:**  
AVD1080020173505

kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

#### **Einde van een dierproef**

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

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

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

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

#### **Levensloofdossier**

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloofdossier bijgehouden worden.