

Toelichting onderzoeksplan

versie 3

Na het ontvangen van een projectvergunning en voorafgaand aan de start van de experimenten dient een onderzoeksplan (ozp) te worden opgesteld. Houd hierbij de [Code of Practice Welzijnsbewaking](#) (link LUMC) in ogenschouw (voor de universiteitsmedewerkers: je vindt deze op je lokale (Surf)drive).

Het ozp wordt opgesteld voor één experiment op dierniveau passend binnen de projectvergunning. Het document bevat informatie over de rechtvaardiging van het experiment, de verantwoording van het aantal dieren en de handelingen die de dieren ondergaan. Daarnaast dienen de humane eindpunten (HEP) en de bijbehorende monitoring van de dieren helder beschreven te zijn. Het ozp dient in de nabijheid van de dieren te worden bewaard/opgeslagen, zodat het document door al het verantwoordelijke personeel direct toegankelijk is.

Goedkeuring van het ozp gebeurt door de Instantie voor Dierenwelzijn in samenspraak met de aangewezen dierenarts en de proefdierfaciliteit. Pas na de goedkeuring van het ozp kunnen er dieren worden besteld.

Instantie voor Dierenwelzijn Leiden
Leids Universitair Medisch Centrum / Universiteit Leiden
PDC-LUMC, Gebouw 2
Postzone: T-07-P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden
Tel. +31 71 526 9671
lvd-leiden@lumc.nl

In te vullen door IvD

De velden in dit blok worden ingevuld door de IvD, faciliteit of een van de andere reviewers van het onderzoeksplan.

<i>Behandelingsnummer</i>	Vul het interne behandelingsnummer in. Dit nummer komt overeen met het nummer in de e-mails en is opgebouwd met de laatste twee cijfers van het jaartal en het nummer van binnenkomst bij de IvD, bijvoorbeeld 21.123.
<i>Wijzigingsnummer</i>	Vul het interne wijzigingsnummer in. Dit nummer komt overeen met het nummer in de e-mails betreffende de wijziging. Dit nummer is als volgt opgebouwd; w.jaartal.volgnummer (bv w.22.123).
<i>Registratie nummer</i>	Vul het nummer in dat wordt toegekend bij goedkeuring van het plan. Dit nummer is gekoppeld aan de projectvergunning en bevat het volgnummer van onderzoeksplannen binnen het project. Met dit nummer worden dieren besteld en omgeboekt.
<i>Datum akkoord</i>	Vul de datum van akkoord van het onderzoeksplan in. De datum voor akkoord wordt aangepast als het plan na goedkeuring wordt gewijzigd naar de datum van goedkeuring wijziging.
<i>Voorwaarde</i>	Vul een eventuele voorwaarde en/of afspraak met de IvD voor de uitvoering van het experiment in. Hieronder valt bijvoorbeeld een terugkoppelmoment. Wanneer er tijdens de uitvoer van het experiment wordt afgeweken van het ozp dient dit ten alle tijden te worden teruggekoppeld.

1. Details projectvergunning

De informatie in dit blok is noodzakelijk om het onderzoeksplan aan de juiste projectvergunning en bijlage te koppelen. De verschafte informatie dient conform de projectvergunning te zijn.

<i>Projectvergunning AVD nr</i>	Vul het nummer van projectvergunning in; format AVD1X60020XXXX(X).
<i>Bijlage van de projectvergunning</i>	Licht toe onder welke bijlage(n) van de projectvergunning dit onderzoeksplan valt.
<i>Einddatum vergunning</i>	Noteer de einddatum van de projectvergunning
<i>Titel onderzoeksplan</i>	Vul een unieke titel in.
<i>Studie volgt op een eerdere studie, namelijk</i>	In het geval dat het experiment beschreven in dit onderzoeksplan aansluit bij een eerder (ingediend) onderzoek, geef dan het AVD/ nummer en onderzoeksplan/ nummer. Dit versoepelt het review proces.
<i>Onderdelen zijn al eerder goedgekeurd, nl onderdelen</i>	Als dit onderzoeksplan onderdelen bevat die in eerdere onderzoeksplannen zijn goedgekeurd, geef dan hier aan om welke onderdelen het gaat. Bijvoorbeeld, de experimentele opzet, de tijdslijn of de HEPs kunnen gelijk zijn aan dit van een eerder plan. Dit versoepeld het review proces.
<i>Gezien door verantwoordelijke projectvergunning</i>	Alleen onderzoeksplannen die afgestemd zijn met de verantwoordelijke onderzoeker op de projectvergunning worden in behandeling genomen. Geef aan of dit het geval is en vul de naam van de verantwoordelijke onderzoeker in.

Gezien door
verantwoordelijke
projectvergunning

De aanvrager van de projectvergunning dient op de hoogte te zijn van dit onderzoeksplan voordat het is ingestuurd naar de IvD.

2. Personeel, locaties en kosten

Dit blok verschaft informatie over het uitvoerend personeel. Deze personen worden aan het ozp gekoppeld en de bekwaamheid wordt gecontroleerd. De proeven kunnen pas uitgevoerd worden wanneer deze gegevens bekend zijn.

Dagelijkse leiding en
medewerker 1-3

Locatie/Unit

GGO-plichtig, IG-nummer,
Inperkingsniveau locatie en
Inperkingsniveau
experiment

Vul de naam, afdeling, telefoonnummer, bevoegdheid (onderzoekers art 9, biotechnicus art 13f2) en e-mailadres van het betrokken personeel in. Geef aan in welke locatie/faciliteit/unit gewerkt zal worden.

Werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) moeten binnen een ingeperkte ruimte uitgevoerd worden. Eerst moet er een risicobeoordeling uitgevoerd worden om te bepalen in welke categorie van fysische inperking (CFI) de activiteiten veilig uitgevoerd kunnen worden hiervoor is het van belang om precies aan te geven welke GGO's gebruikt gaan worden. Over het algemeen zullen experimenten met (transgene) dieren, tumor cellen en niet virale vectoren op niveau I uitgevoerd kunnen worden en experimenten met virale vectoren of pathogene bacteriën op niveau II of III. De activiteiten die uitgevoerd worden met GGO's moeten door de BVF geregistreerd worden bij bureau GGO. Het nummer van de vergunning of kennisgeving waaronder de werkzaamheden geregistreerd zijn bij bureau GGO moet aangegeven worden in het veld "IG nummer"

Kostenplaats

Projectcode

Indien van toepassing, vul het kostenplaatsnummer in.

Indien van toepassing, vul de projectcode in.

3. Details registratie

De informatie in dit blok bevat alle vereiste informatie voor de dierregistratie.

Categorie/doel proef

Selecteer onder welk doel het experiment valt.
FW - Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek
TO - Toegepast en omzettingsonderzoek
WV/RP - Gereguleerde productie
WV/QC - Kwaliteitscontrole
WV/Tox - Krachtens wetgeving vereiste toxiciteit

Ander doel

Wettelijke bepalingen

Indien van toepassing, benoem een ander doel van de proef.
Selecteer of en zo ja welke wettelijke bepaling ten grondslag ligt van dit onderzoek.

Toxiciteitonderzoek

Diersoort

Registratie tabel

Selecteer of en zo ja welk toxiciteitsonderzoek wordt uitgevoerd.

Selecteer de diersoort.

Geef per groep het type dier, de diersoort en indien mogelijk de stam en stamcode aan. Selecteer het geslacht en de herkomst. Geef per groep het aantal dieren aan en of het genetisch gemodificeerde dieren betreft.

a. Stam/lijn

b. Lijncode

Benoem de stam(men) of lijn(en), volgens de officiële nomenclatuur.
Indien mogelijk, geef de lijncode aan zoals deze in AniBio staat. Dit geldt alleen voor experimenten die worden uitgevoerd in het LUMC.

c. Aantal

Vul hier het aantal dieren in.

d. Type

Selecteer om welk type dier het gaat.

- A. *Dier anders dan B, C en D* betreft niet-transgene dieren afkomstig vanuit een instelling of geregistreerde fok.
- B. *GG geen ongerief* betreft genetisch gemodificeerde dieren zonder een pathologisch fenotype.
- C. *GG met ongerief* betreft genetisch gemodificeerde dieren met een pathologisch fenotype.
- D. *Wild gevangen, geen mensaap* betreft dieren afkomstig uit de wilde fauna.

e. Bijzondere techniek

Selecteer of en zo ja welke bijzondere techniek er wordt uitgevoerd.

f. Herkomst

Selecteer de herkomst van de dieren.

g. m/v*

Geef aan van welk geslacht de dieren zijn; mannelijk (m), vrouwelijk (v) of beide (m/v). Geef een onderbouwing van de keuze in de toelichting box.

h. Bestelleeftijd

Dit betreft de leeftijd waarop de dieren besteld worden. Indien de dieren op gewicht worden besteld, geef het gewicht in grammen.

i. Anesthesie

Selecteer of anesthesie wordt toegepast.

j. Analgesie

Selecteer of analgesie wordt toegepast.

k. Cum. ongerief

Selecteer de mate van ongerief dat de dieren maximaal ondervinden als gevolg van alle handelingen in dit ozp. Selecteer 'niet van toepassing' in het geval dat er

	dieren op het ozp staan maar geen ongerief ondervinden, bijvoorbeeld in het geval van wild type dieren op een fok met intrinsiek ongerief plan.
<i>l. Dagen in exp.</i>	Geef bij benadering het maximaal aantal dagen dat de dieren in het experiment zitten.
<i>m. Dier na experiment</i>	Selecteer wat er aan het eind van de proef met de dieren gebeurt. Geef indien nodig een nadere toelichting op de invulling van de projectvergunning.
<i>Toelichting</i>	leg de keuze voor het geslacht (m/v) uit en geef eventueel een toelichting op andere kolommen binnen de registratietabel.

4. Experimenteel design

De informatie in dit blok maakt inzichtelijk welke wetenschappelijke vraag wordt beantwoord en welke handelingen er daarvoor worden uitgevoerd. Geef indien nodig een schematische weergave of illustratie in een apart document en stuur dit document, tezamen met het onderzoeksplan, in via email.

<i>Geef de directe aanleiding van dit onderzoek en/of een eventueel samenvatting van reeds behaalde resultaten / 'go's' binnen de projectvergunning.</i>	Refereer naar een specifiek moment in de strategie van het project en specificeer de noodzaak van het dierexperiment op dit moment, zo nodig met resultaten uit voorgaande experimenten. Deze invulling dient geen herhaling van (een deel) van de tekst van de projectvergunning te zijn.
<i>Vraagstelling, hypothese en uitkomstmaten</i>	Geef de vraagstelling(en), bijbehorende hypothese en de uitkomstmaten.
<i>Geef de experimentele groepen, welke groepen er worden vergeleken, de statistische analyse en de powerberekening. Geef het aantal dieren.</i>	Geef aan met welke (statistische) analyse de vraagstelling wordt beantwoord. Verantwoord hier het aantal dieren per experimentele groep middels een analyse. Beschrijf welke groepen met elkaar worden vergeleken. Indien gebruikt vermeld alle details van de powerberekening. De onderbouwing voor het aantal dieren moet aansluiten bij de statistische analyse.
<i>Het experiment wordt gefaseerd uitgevoerd, nl</i>	Geef aan of het experiment (bijvoorbeeld vanwege praktische omstandigheden) in fases/blokken/batches wordt uitgevoerd en voor welke opzet er is gekozen. Voor experimenten waarbij dieren gefaseerd uit de fok komen of in kleine groepjes geboren worden kun je dit hier ook aangeven. De keuze n.v.t. betekent dat alle dieren tegelijk in experiment gaan.
<i>Wijze van randomisatie</i>	Het gebruik van een statistische methode gaat uit van een gerandomiseerde toewijzing. Geef aan waar randomisatie wordt gebruikt (e.g. dieren, behandel volgorde) en benoem eventueel de randomisatiemethode.
<i>Wijze van blinding</i>	Het gebruik van een statistische methode gaat uit van een geblindeerde uitvoer en gegevensverzameling. Geef aan hoe je blinding toepast in dit experiment.
<i>Past het uitleveren van een buddy bij de proef?</i>	Geef aan in het geval dat de dieren afkomstig zijn vanuit interne fok aan of de proefopzet het eventueel uitleveren van een buddydier toelaat. Zie hier het buddydierenbeleid.
<i>Experimentele opzet en handelingen</i>	Geef een korte omschrijving van de met het dier uit te voeren handelingen die noodzakelijk zijn om de vraagstelling te beantwoorden. Verwijs waar mogelijk naar de Standard Operating Procedures (SOP) op Iprova. Wanneer u in bezit bent van eigen relevante SOPs kunt u hiernaar verwijzen en deze tezamen met het ozp naar de lvD mailen.

5. Tijdslijn

De informatie in dit blok verschaft duidelijkheid over de proefopzet en het tijdschema van de handelingen. Geef hierin ook duidelijk aan hoe vaak en op welke wijze (scoring systeem, welzijnsdagboek etc.) en hoe vaak de welzijn/gezondheid van de dieren wordt gemonitord. Specificeer hierbij welke objectieve/meetbare informatie wordt meegenomen in de welzijnscontrole. Zorg ervoor dat de welzijnsmonitoring ook faciliterend is voor de bepaling van de humane eindpunten.

<i>Aantal dagen van acclimatisatie (min – max)</i>	Geef aan of er een acclimatisatieperiode van 7 dagen of langer wordt aangehouden. Dit kan met een range.
<i>Geplande startdatum</i>	Geef hier aan wanneer je verwacht met de eerste dieren te beginnen. Indien dit in de praktijk afwijkt dan hoef je hier <i>geen wijziging op het OZP</i> voor aan te vragen.
<i>Dag(en)</i>	Geef de dag(en) aan waarop de handeling plaatsvindt ten opzichte van de start van het experiment.
<i>Groepen</i>	Geef aan welke groepen de handelingen ondergaan.
<i>Handeling</i>	Omschrijving van de handelingen, inclusief anesthesie en euthanasie methodes, in steekwoorden.
<i>Wie</i>	Vul de naam of initialen van de uitvoerende onderzoekers / biotechnici in.

6. Humane eindpunten

Het humane eindpunt is bereikt wanneer i) het ongerief van het individuele dier het maximale ongerief zoals beschreven in de CCD projectvergunning overschrijdt, ii) het wetenschappelijke doel is bereikt of iii) het wetenschappelijke doel niet meer kan worden bereikt. Bij het bereiken van het humane eindpunt dient het dier uit de proef te worden gehaald of te worden geëuthanaseerd ten behoeve van het minimaliseren van het ongerief.

Humane eindpunten Specificeer de criteria die gebruikt worden om de humane eindpunten vast te stellen voor dit specifieke diermodel in dit experiment. Het is hierbij belangrijk om gebruik te maken van criteria die objectief zijn te monitoren. Denk hierbij aan gewichtsverlies, tumor grootte, specifieke markers etc. Ook meer subjectieve criteria kunnen op een objectieve manier gemonitord worden in het welzijnsdagboek met gebruik van een scoringlijst (bv. grimace scale, gedrag etc.). De welzijnsmonitoring is onderdeel van het experiment en dient in sectie 5 in de tijdslijn te worden opgenomen. Omdat de humane eindpunten diermodel en experiment specifiek zijn dienen deze per onderzoeksplan te worden gedefinieerd. Voor hulp bij het definiëren van de humane eindpunten kun je contact opnemen met de aangewezen dierenarts (pdv-vet@lumc.nl).

7. Huisvesting, voeding, verzorging en lichtregimes

Voorwaarden voor de omgevingsomstandigheden liggen vast in de Europese richtlijnen voor de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. In de dierfaciliteiten binnen het LUMC en de Universiteit Leiden worden dieren volgens deze richtlijnen gehuisvest. Binnen de dierfaciliteiten wordt er gewerkt met een gestandaardiseerde methode van huisvesten. In dit blok kan aangegeven worden of er van de standaard huisvesting afgeweken dient te worden. Voor informatie over de huisvesting binnen het LUMC kunt u contact opnemen met de faciliteit (pdv-bedrijfsbureau@lumc.nl). Voor informatie over het huisvesten van dieren binnen de Universiteit Leiden kunt u voor knaagdierhuisvesting contact opnemen met Ine Tijdens (tijdens@lacdr.leidenuniv.nl), voor het huisvesten in het Sylviusmet Peter Snelderwaard (p.c.Snelderwaard@biology.leidenuniv.nl) en over aquaria met Guus van der Velden (g.c.van.der.velden@biology.leidenuniv.nl).

<i>Groepering / solitaire huisvesting</i>	Geef aan of er tijdens de studie sprake is van afwijkende huisvesting. Ook solitaire huisvesting en kooiverrijking valt hieronder. Indien er tijdens de studie sprake is van solitaire huisvesting of als dit mogelijk kan optreden, licht de reden toe en geef het aantal dagen aan.
<i>Verzorging</i>	Geef aan of er tijdens de studie sprake is van afwijkende verzorging. Indien dit het geval is, licht toe op welke manier de verzorging afwijkt en welke extra handelingen er door de diervverzorgers moeten worden uitgevoerd.
<i>Dieet</i>	Geef aan of er tijdens de studie sprake is van een afwijkend dieet of dat er gevestig zal worden. Indien dit het geval is, licht toe op welke manier de voeding afwijkt en geef aan hoeveel dagen de dieren afwijkende voeding krijgen. Geef ook de start en eindtijd van het vasten aan en de verantwoordelijke persoon. Vul ook sectie 8 in met betrekking tot een afwijkend dieet
<i>Temperatuur</i>	Geef aan of er tijdens de studie wordt afgeweken van kamertemperatuur (19°C-23°C). Indien dit het geval is, licht toe bij welke temperatuur de dieren worden gehouden en voor hoeveel dagen.
<i>Lichtregimes</i>	Geef aan of er tijdens de studie wordt afgeweken van standaard lichtregimes (12uur licht : 12uur donker) of standaard lichtintensiteit (350-400lux). Indien dit het geval is, licht toe bij welk lichtregime de dieren worden gehouden en voor hoeveel dagen.
<i>Geef hier aan wat er met een kadaver dient te gebeuren als een diervverzorgers een dood dier aantreft en de onderzoeker niet bereikbaar is.</i>	Vul in wat er met een kadaver moet gebeuren, bijvoorbeeld opslag in de koelkast of vriezer.

8. Agentia

De informatie in dit blok maakt overzichtelijke welke test- en hulpstoffen, biologische agentia/producten, gevaarlijke stoffen, radioactieve stoffen, nanopartikels en straling er worden toegepast. Eventuele veiligheidsmaatregelen vallen onder de verantwoordelijkheid van de onderzoeker, en dienen overlegd te worden met de faciliteit en de kwaliteitsfunctionarissen.

<i>Anesthesie, analgesie en euthanasie</i>	Geef in dit blok informatie over eventuele toegepaste anesthesie, analgesie en euthanasie.
a. <i>Naam agens</i>	Geef de (merk)naam van de stof.
b. <i>Toedieningsroute</i>	Benoem de toedieningsroute.
c. <i>Dosering</i>	Geef de doses (mg/kg) aan.

<ul style="list-style-type: none"> d. <i>Volume</i> e. <i>Frequentie</i> 	<p>Geef aan welk volume er maximaal per enkele toediening wordt ingebracht.</p> <p>Geef aan hoe vaak de stof wordt toegediend.</p>
<p><i>Test-en hulpstoffen en nanopartikels</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Naam agens</i> b. <i>Toedieningsroute</i> c. <i>Concentratie</i> 	<p>Geef in dit blok informatie over test-/hulpstoffen die worden gebruikt. Specifieke informatie over de stoffen en toediening is van belang om te beoordelen of er aanvullende maatregelen getroffen moeten worden om veilig te kunnen werken.</p> <p>Geef de (merk)naam van de stof.</p> <p>Benoem de toedieningsroute.</p> <p>Geef de concentratie aan. Geef ook aan welk volume per enkele toediening wordt ingebracht.</p>
<ul style="list-style-type: none"> d. <i>Volume</i> e. <i>Frequentie</i> 	<p>Geef aan welk volume er maximaal per enkele toediening wordt ingebracht.</p> <p>Geef aan hoe vaak de stof wordt toegediend.</p>
<p><i>Toxische stoffen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Naam agens</i> b. <i>Toedieningsroute</i> c. <i>Concentratie</i> 	<p>Geef in dit blok informatie over toxische stoffen die worden gebruikt. Specifieke informatie over de stoffen en toediening is van belang om te beoordelen of er aanvullende maatregelen getroffen moeten worden om veilig te kunnen werken.</p> <p>Geef de (merk)naam van de stof.</p> <p>Benoem de toedieningsroute.</p> <p>Geef de concentratie aan. Geef ook aan welk volume per enkele toediening wordt ingebracht.</p>
<ul style="list-style-type: none"> d. <i>Volume</i> e. <i>Frequentie</i> 	<p>Geef aan welk volume er maximaal per enkele toediening wordt ingebracht.</p> <p>Geef aan hoe vaak de stof wordt toegediend.</p>
<p><i>Biologische agentia en producten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Agens + herkomst (dierlijk/humaan)</i> b. <i>Leverancier</i> c. <i>Vector</i> d. <i>Donorsequentie/gen</i> e. <i>MAP/RAP</i> f. <i>Toedieningsroute</i> g. <i>Volume</i> h. <i>Frequentie</i> 	<p>Geef in dit blok aan welke biologische agentia er worden ingebracht. Hierbij kan het gaan om genetisch gemodificeerde als niet-genetisch gemodificeerde micro-organismen of cellijnen.</p> <p>Benoem het biologische product van humane of dierlijke afkomst. Hieronder vallen organen, weefsels, cellen, cytokines en antilichamen.</p> <p>Vul de leverancier in.</p> <p>Indien het een genetisch gemodificeerd product betreft, geef aan welk bestanddeel er in de gastheer is gebracht om het genetisch te modificeren.</p> <p>Indien het een genetisch gemodificeerd product betreft, geef de donorsequentie aan.</p> <p>Geef aan of het te gebruiken agens reeds MAP/RAP getest is. Dit is noodzakelijk voor de handhaving van de microbiologische status van de proefdierlocatie.</p> <p>Benoem de toedieningsroute en het volume.</p> <p>Geef aan welk volume er maximaal per enkele toediening wordt ingebracht.</p> <p>Geef aan hoe vaak de agens wordt toegediend.</p>
<p><i>Afwijkend dieet</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Dieet</i> b. <i>Toevoeging/compositie</i> c. <i>Duur</i> d. <i>Bestraald</i> 	<p>De proefdierlocatie heeft vaste voerleveranciers. Indien het dieet van een andere leverancier komt of speciale toevoegingen heeft, dient dit te worden vermeld.</p> <p>Vermeld de (merk)naam van het dieet en de leverancier.</p> <p>Vermeld wat er aan het dieet is toegevoegd of benoem de compositie van het dieet.</p> <p>Geef aan voor welke periode het dieet wordt toegepast.</p> <p>Geef aan of het dieet bestraald is.</p>
<p><i>Straling/radioactiviteit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Bron</i> b. <i>Dosis</i> c. <i>Duur/frequentie</i> 	<p>Geef in dit blok aan of er gebruik wordt gemaakt van ioniseerde straling of niet-ioniserende straling. Voor meer informatie over het werken met straling kunt u contact opnemen met de afdeling veiligheid en milieu: afdeling veiligheid en milieu@lumc.nl voor het LUMC en isotopen@science.leidenuniv.nl voor de Universiteit Leiden.</p> <p>Benoem de bron van de ioniseerde straling (bijvoorbeeld röntgen of radioactieve stof) ofwel niet-ioniseerde straling (bijvoorbeeld UV straling of laser).</p> <p>Specificeer de dosis van een enkele behandeling.</p> <p>Specificeer de duur van een enkele behandeling of/en hoe vaak de handeling wordt uitgevoerd.</p>

In te vullen door reviewers

In deze tabel wordt aangemerkt welke reviewers/expertises het ozp hebben geëvalueerd en eventueel feedback hebben gegeven. De uitkomst van de review wordt aangegeven met de onderstaande codes.

OK	Okay, no open questions nor remarks/suggestions)
R	Remark placed in the form, but okay if.. (no 2nd review)
Q	Question raised in the form (will be send by the IvD to applicant) and answer should be reviewed again
A	Awaiting the response to a question posed directly by the reviewer to the applicant
OH	On Hold = at this moment not possible to pursue with the experiment. A comment should be placed in the ozp form by the reviewer to indicate the issue.
NA	Not Applicable