



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproe
ven.nl

T 0900 2800028 (10 ct/min)
wob-ccd@rvo.nl

Onze referentie
W17-18

Uw referentie
boehringer

Briefkenmerk
CCD-2018-148

Datum **29 OKT 2018**
Betreft Wob-besluit W17-18

Geachte 

Met uw e-mail van 12 oktober 2017 heeft u met een beroep op de Wet openbaarheid van bestuur (hierna: Wob) bij de Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzocht om afschriften van projectvergunningen dierproeven die door Boehringer Ingelheim Animal Health Operations B.V. zijn aangevraagd. Ook heeft u verzocht om afschriften van de aanvragen, alle correspondentie, adviezen en besluiten over deze vergunningen (uw kenmerk: boehringer).

Zoals u in uw verzoek heeft aangegeven en zoals volgt uit bekendmaking in de Staatscourant (*Stcrt.* 2017, 55092) is per 23 september 2017 de vergunning voor het verrichten van dierproeven op grond van artikel 2 van de Wet op de dierproeven (hierna: Wod) van deze instelling ingetrokken. Derhalve konden na deze datum geen vergunningaanvragen meer worden ingediend en dit is dan ook niet gebeurd.

Dit verzoek is door de CCD behandeld onder het kenmerk W17-18. In deze brief vindt u een overzicht van de gevolgde procedure en het besluit op het verzoek. In de overwegingen vindt u een toelichting op de inhoudelijke afwegingen over de openbaarmaking.

1. Besluit

De CCD besluit om de door u gevraagde informatie gedeeltelijk te openbaren. De algemene overwegingen die de CCD maakt over weigeringsgronden die zijn ingeroepen door derde belanghebbenden staan onder de 'Overwegingen' in dit besluit. Onder 'Beoordeling per vergunning' leest u de specifieke overwegingen per vergunning.

2. Procedure

- De ontvangst van uw verzoek (met ons kenmerk W17-18) is op 16 oktober 2017 per brief (verzonden per e-mail) aan u bevestigd;

- Met de brief van 8 november 2017 (op deze datum per e-mail aan u verzonden) heeft de CCD u laten weten dat de beslistermijn met vier weken is verdaagd;
- Vervolgens is met de brief van 6 december 2017 (per e-mail aan u verzonden) aangegeven dat de beslistermijn met vier weken is opgeschort – gerekend vanaf 6 december 2017 – vanwege het vragen van zienswijzen aan derde belanghebbenden (in de brief staat abusievelijk gerekend vanaf 6 oktober 2017, dit moet echter 6 december 2017 zijn).

3. Wettelijk kader

Uw verzoek valt (deels) onder de reikwijdte van de Wob.

4. Inventarisatie documenten

Onder uw verzoek vallen 13 projectaanvragen. Het betreft de vergunningen met de nummers van de Niet Technische Samenvatting (hierna: NTS):

- | | |
|------------|-------------|
| 1. 201568 | 8. 2016570 |
| 2. 2015158 | 9. 2016577 |
| 3. 2015190 | 10. 2016646 |
| 4. 2015295 | 11. 2016651 |
| 5. 2016428 | 12. 2016731 |
| 6. 2016429 | 13. 2016805 |
| 7. 2016563 | |

Per vergunning is een afzonderlijke inventarislijst opgesteld. Deze lijst bevat een tabel met een opsomming van alle aanwezige documenten.

5. Zienswijzen

Zoals hiervoor is aangegeven, is per 23 september 2017 de vergunning van deze instelling voor het verrichten van dierproeven ingetrokken. Wij hebben de (voormalig) vergunninghouder echter wel geïnformeerd over het Wob-verzoek en hierop ontvingen wij een algemene zienswijze met betrekking tot het weigeren van persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens.

Eén vergunning (2016577) is overgegaan op een andere vergunninghouder en deze vergunninghouder is in de gelegenheid gesteld om over de eventuele openbaarmaking van de documenten een zienswijze te geven. De ingediende zienswijze is betrokken bij de beoordeling van het verzoek tot openbaarmaking.

6. Reeds openbare documenten

Van iedere verleende vergunning wordt een NTS op de website van de CCD (www.centralecommissiedierproeven.nl) gepubliceerd. Deze informatie is daarmee reeds openbaar. Per projectvergunning staat per inventarislijst aangegeven welk document de NTS betreft.

Daarnaast zijn enkele vergunningen reeds eerder middels verschillende Wob-verzoeken door u opgevraagd (201568, 2016731 en 2016805). Naar aanleiding van de veranderde omstandigheden – namelijk de per 23 september 2017 ingetrokken vergunning voor het verrichten van dierproeven op grond van artikel 2 van de Wod – worden deze vergunningen ook meegenomen in de behandeling van het onderhavige Wob-verzoek.



7. Overwegingen

Op grond van artikel 3, vijfde lid, van de Wob wordt een verzoek om informatie ingewilligd met inachtneming van hetgeen is bepaald in de artikelen 10 en 11 van de Wob. Hierna licht de CCD eerst in algemene zin toe welke kaders de Wob geeft voor openbaarmaking. Vervolgens wordt per weigeringsgrond, ingeroepen door derde belanghebbende(n) bij dit Wob-verzoek en/of bij eerdere Wob-verzoeken, ingegaan op de algemene overwegingen die de CCD maakt en wat dit betekent voor het al dan niet openbaar maken van (delen van) de betreffende vergunningen.

Het recht op openbaarmaking op grond van de Wob dient uitsluitend het publieke belang van een goede en democratische bestuursvoering. Het komt iedere burger in gelijke mate toe. Daarom kan ten aanzien van de openbaarheid geen onderscheid worden gemaakt naar gelang de persoon of de bedoeling of belangen van de verzoeker. De te verrichten belangenafweging betreft dan ook het algemene belang van openbaarmaking van de gevraagde informatie en de door de weigeringsgronden te beschermen belangen, maar niet het specifieke belang van de verzoeker.

Evenmin kent de Wob een beperkte vorm van openbaarmaking. Dit betekent dat openbaarmaking van de gevraagde documenten uitsluitend aan u op grond van de Wob niet mogelijk is. Indien de CCD de betreffende documenten aan u verstrekt, dan moet zij deze ook aan anderen geven indien daarom verzocht wordt. In dat licht vinden de onderstaande belangenafwegingen dan ook plaats.

7.1 Persoonsgegevens

Conform artikel 10, eerste lid, aanhef en onder d, van de Wob blijft het verstrekken van informatie achterwege voor zover het persoonsgegevens betreft als bedoeld in de artikelen 9, 10 en 87 van de Algemene verordening gegevensbescherming (hierna: AVG), tenzij de verstrekking kennelijk geen inbreuk op de persoonlijke levenssfeer maakt.

Belanghebbenden hebben in hun zienswijzen naar deze weigeringsgrond verwezen. Deze weigeringsgrond is echter niet van toepassing op dit Wob-verzoek, omdat de artikelen 9, 10 en 87 van de AVG betrekking hebben op verwerking van bijzondere categorieën persoonsgegevens, verwerking van persoonsgegevens betreffende strafrechtelijke veroordelingen en strafbare feiten en verwerking van het nationaal identificatienummer. In de stukken waarop dit Wob-verzoek betrekking heeft, is geen sprake van dergelijke gegevens.

7.2 Eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer

Op grond van artikel 10, tweede lid, aanhef en onder e, van de Wob blijft verstrekking van informatie achterwege voor zover het belang daarvan niet opweegt tegen het belang dat de persoonlijke levenssfeer wordt geëerbiedigd.

Voor alle vergunningen waarop dit Wob-verzoek betrekking heeft, wordt de openbaarmaking geweigerd van de gegevens die direct te herleiden zijn naar personen:

- namen van natuurlijke personen, zoals onderzoekers en contactpersonen,
- directe telefoonnummers (mobiele nummers) en directe e-mailadressen,

- de functies van natuurlijke personen, zoals onderzoekers en contactpersonen, tenzij het een algemene functiebenaming betreft die niet naar een persoon herleidbaar is,
- handtekeningen en eventueel faxadressen en rekeningnummers indien deze direct herleidbaar zijn tot personen,

Deze gegevens staan vermeld in de aanvraagformulieren, de ontvangen en verzonden brieven, ontvangen en verzonden e-mails en de vergunningen en beschikkingen. De aard van bovenstaande geweigerde gegevens is direct af te leiden uit de opbouw en de context van de documenten.

De vergunning van de voormalig vergunninghouder is weliswaar ingetrokken, maar de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de voormalig werknemers dient wel gewaarborgd te blijven. Onderzoekers zijn overgegaan naar andere instellingen en zijn dus nog binnen hetzelfde werkveld actief. Bovendien heeft u in uw recente beroepschrift (met kenmerk ARN 18 / 5107) aangegeven dat u zich neerlegt bij de weigering om namen, telefoonnummers, e-mailadressen en handtekeningen te openbaren.

Tevens kan aangesloten worden bij de uitspraak van de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State (hierna: de Afdeling) van 31 januari 2018 (ECLI:NL:RVS:2018:321). Uit deze uitspraak volgt dat het belang van eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer zich verzet tegen openbaarmaking van namen van medewerkers die niet wegens hun functie in de openbaarheid treden, tenzij de indiener van het Wob-verzoek aannemelijk heeft gemaakt dat het belang van openbaarheid in een concreet geval zwaarder weegt.

De CCD is van oordeel dat de aangehaalde uitspraak van toepassing is op zowel de namen van medewerkers van het secretariaat van de CCD als op namen van medewerkers van de vergunninghouders en/of de DEC's. Het is de CCD niet gebleken dat het belang van openbaarmaking zwaarder weegt dan het belang van het weigeren van deze informatie, waardoor de CCD geen aanleiding ziet om deze informatie te openbaren.

De CCD is voorts van oordeel dat ten aanzien van deze gegevens, voor alle vergunningen het belang dat de persoonlijke levenssfeer wordt geëerbiedigd zwaarder moet wegen dan het belang van openbaarheid. Daarbij is van belang dat met het openbaar maken van persoonsnamen en tot personen herleidbare gegevens, deze gegevens voor een ieder openbaar zijn en ook openbaar blijven. De CCD licht dit als volgt toe. Uit de Memorie van Toelichting bij de Wob (Kamerstukken II 2012/13, 33 692, nr. 3) volgt dat de belangen van de bescherming van de gegevens die herleidbaar zijn naar personen in afweging tot openbaar maken van deze gegevens zwaar moet wegen. Betrokkenen moeten vrijelijk en anoniem hun werk kunnen doen.

Uit de uitspraak van de Afdeling van 12 juni 2013 (ECLI:NL:RVS:CA2883) volgt dat ambtenaren met een publieke functie en de in de openbaarheid tredende ambtenaren die besluiten krachtens mandaat hebben ondertekend in beginsel wel moeten aanvaarden dat hun namen met de ondertekening van de besluiten naar buiten komen. De naam van de secretaris van de CCD wordt dan ook openbaar gemaakt.



Dreiging dierenrechtenactivisme

De Nationaal Coördinator Terrorismebestrijding en Veiligheid (NCTV) publiceert vier maal per jaar een trendrapportage *Dreigingsbeeld Terrorisme Nederland (hierna: DTN)*, waarin de voornaamste dreigingsontwikkelingen op hoofdlijnen worden geschetst. Deze rapportage is gebaseerd op informatie van de inlichtingen- en veiligheidsdiensten en van de politie, open bronneninformatie, informatie van buitenlandse partners en analyses van ambassadepersoneel en geeft daarmee een waarheidsgetrouw beeld van de dreigingsontwikkelingen in Nederland.

Wanneer men de publicaties van het DTN van de afgelopen tien jaren bekijkt, is te zien dat er een golfbeweging is met betrekking tot de mate van acties van dierenrechtenactivisten, waarbij niet valt uit te sluiten dat het dierenrechtenactivisme weer opkomt. Dit is afhankelijk van allerlei factoren, die zich vooraf niet laten voorspellen. Hierdoor is niet in te schatten welke vergunning een dreiging van dierenrechtenactivisme met zich meebrengt. Het gegeven dat in het recente DTN geen dreigingsbeeld van dierenrechtenactivisten is opgenomen, betekent niet dat (de vrees voor) bedreigingen en intimidatie van het dierenrechtenextremisme niet meer actueel is. Het dreigingsbeeld toont immers de afgelopen tien jaren een afwisselend beeld met een hoger en minder hoog dreigingsbeeld. Acties van dierenrechtenactivisme hebben een langjarig karakter met wisselende 'targets' en volgens een onvoorspelbaar patroon, waarbij dezelfde sleutelfiguren een doorlopende betrokkenheid tonen.

Dat er nog steeds een actuele en reële dreiging van radicaal dierenrechtenactivisme uitgaat, blijkt ook uit de recente uitspraken van de Afdeling van 18 april 2018 (ECLI:NL:RVS:2018:1282), 14 februari 2018 (ECLI:NL:RVS:2018:492), 7 juni 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:1498), 5 april 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:952) en 15 maart 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:680) en de uitspraak van de rechtbank Den Haag van 20 februari 2018 (ECLI:NL:RBDHA:2018:1766).

De betrokken natuurlijke personen oefenen een maatschappelijke taak uit en lopen het risico slachtoffer te worden van dierenrechtenactivisme. Hier dienen zij tegen beschermd te worden en te blijven, ook in het geval van het intrekken van een vergunningen voor het verrichten van dierproeven. Deze omstandigheid maakt niet dat de betrokkenen geen risico meer lopen om slachtoffer te worden van dierenrechtenactivisme. Zij zijn immers betrokken geweest bij dierproeven, hetgeen voor dierenrechtenactivisten voldoende aanleiding kan zijn voor bedreigingen. Verder is het zeer aannemelijk dat deze personen hun carrière bij andere proefdierinstellingen hebben voortgezet, waardoor een dreiging blijft bestaan.

Mede gezien deze dreiging voor dierenrechtenactivisme is de CCD met betrekking tot gegevens die direct te herleiden zijn naar personen van oordeel dat de bescherming van de persoonlijke levenssfeer zwaarder weegt dan het belang van de openbaarmaking.

7.3 Het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling

Conform artikel 10, tweede lid, aanhef en onder g, van de Wob blijft verstrekking van informatie achterwege voor zover het belang daarvan niet opweegt tegen het belang van het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling van bij de aangelegenheid betrokken natuurlijke personen of rechtspersonen, dan wel van derden.

Herleidbaarheid

Belanghebbenden (de voormalige en nieuwe vergunninghouder) hebben verzocht om weigering van een deel van de documenten aangezien hierin informatie is opgenomen die op zeer eenvoudige wijze te herleiden is naar de betrokken personen. Dit betekent een onevenredige benadeling van betrokken personen, die niet opweegt tegen de belangen van openbaarmaking. Voor de toelichting verwijst de CCD naar hetgeen is uiteengezet onder 'eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer'.

Voorkomen van fraude

Wanneer de CCD handtekeningen van betrokkenen openbaar maakt, zijn deze eenvoudig te kopiëren. Het is niet uitgesloten dat kwaadwillende personen deze handtekeningen gebruiken voor frauduleuze doeleinden. Het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling weegt de CCD hier zwaarder dan het belang van openbaarmaking. Derhalve zijn in alle besluiten en overige brieven de handtekeningen geanonimiseerd.

7.4 Persoonlijke beleidsopvattingen in een stuk bestemd voor intern beraad

Artikel 11, eerste lid, van de Wob bepaalt dat in geval van een verzoek om informatie uit documenten, opgesteld ten behoeve van intern beraad, geen informatie wordt vertrekt over daarin opgenomen persoonlijke beleidsopvattingen.

Voor wat betreft documenten ten behoeve van intern beraad is het oogmerk waarmee het document is opgesteld daartoe bepalend. Uit de uitspraak van de Afdeling van 21 december 2016 (ECLI:NL:RVS:2016:3376) blijkt uit rechtsoverweging 2.2: "*Zoals eveneens volgt uit de geschiedenis van de totstandkoming van de Wob (Kamerstukken II 1986/87, 19 859, nr. 3, blz. 14 en 38) en zoals de Afdeling evenzeer eerder heeft overwogen (onder meer in de uitspraak van 18 augustus 2010, ECLI:NL:RVS:2010:BN4268), beoogt artikel 11, eerste lid, van de Wob ter bescherming van de vrije meningsvorming te verzekeren dat de bij ontwikkeling van beleid van een bestuursorgaan betrokken personen in alle vrijheid en in een vertrouwelijke sfeer hun gedachten en opvattingen kunnen uiten zonder vrees voor gezichtsverlies. In dat kader beschermt deze bepaling ook de opvattingen van hen die van buiten in de sfeer van het interne beraad zijn betrokken.*"

Aangaande het advies van het secretariaat van de CCD aan het bestuur van de CCD kan worden aangegeven dat dit is opgesteld ten behoeve van overleg en meningsvorming over een bestuurlijke aangelegenheid, zodat het is opgesteld ten behoeve van intern beraad. Bovendien bevat het advies meningen, voorstellen en inschattingen van de opsteller met betrekking tot een bestuurlijke aangelegenheid. Derhalve bevat het advies persoonlijke beleidsopvattingen. De feiten die in het document zijn opgenomen, zijn zozeer met de persoonlijke



beleidsopvattingen verweven, dat het niet mogelijk is om deze daarin te scheiden. De CCD verwijst hierbij naar de zeer recente uitspraken van de Afdeling van 10 oktober 2018 (ECLI:NL:RVS:2018:3299) en 18 juli 2018 (ECLI:NL:RVS:2018:2424). Hiervoor kan eveneens aansluiting worden gezocht bij de eerder genoemde uitspraak van de Afdeling van 21 december 2016 en de uitspraak van de Afdeling van 24 juni 2015 (ECLI:NL:RVS:2015:1942).

Tenslotte volgt uit deze uitspraak dat artikel 11, eerste lid, van de Wob bestuursorganen gebiedt om geen informatie over persoonlijke beleidsopvattingen openbaar te maken uit documenten die ten behoeve van intern beraad zijn opgesteld en dit artikel laat geen ruimte voor een belangenafweging.

Uit de uitspraak van de Afdeling van 28 december 2016 (ECLI:NL:RVS:2016:3478) volgt voorts dat het bestuursorgaan dat verantwoordelijk is voor de betrokken bestuursvoering bevoegd is om, los van de bereidheid van betrokkenen om in te stemmen met openbaarmaking, de informatie niet te verschaffen (Kamerstukken II 1986/87, 19 859, nr. 3, blz. 38). Zoals de Afdeling eerder heeft overwogen (in de uitspraak van 3 juni 2009 (ECLI:NL:RVS:2009:BI6049)) kan de kring van betrokkenen een rol spelen bij de beantwoording van de vraag of een geanonimiseerde versie van de persoonlijke beleidsopvattingen kan worden verstrekt.

Aan de adviezen over de vergunningen die onder dit verzoek vallen, heeft een beperkte en aanwijsbare groep ambtenaren gewerkt. De CCD acht het niet van belang voor een goede en democratische bestuursvoering indien standpunten en adviezen van ambtenaren zelfstandig worden betrokken in de publieke discussie. De CCD ziet dan ook geen aanleiding om met toepassing van artikel 11, tweede lid, van de Wob in niet tot personen herleidbare vorm informatie te verstrekken over deze persoonlijke beleidsopvattingen.

Uitzonderingen op het bovenstaande vormen de data van de vergaderingen van de CCD die in de ambtelijke adviezen zijn opgenomen. Deze data staan in de verslagen van de vergaderingen van de CCD vermeld, welke op de website van de CCD – www.centralecommissiedierproeven.nl – staan gepubliceerd. Door de zoekterm 'verslag' in te voeren, zijn deze verslagen eenvoudig te achterhalen. Uit de verslagen volgt wanneer welke aanvraag – onder vermelding van het NTS-nummer – in de vergadering is besproken. Op deze wijze is deze informatie reeds openbaar.

Het voorgaande betekent dat voor alle vergunningen de openbaarmaking wordt geweigerd van de adviezen van het secretariaat van de CCD aan het bestuur.

8. Beoordeling per vergunning

Onder de 'Overwegingen' in dit besluit is per weigeringsgrond ingegaan op de algemene overwegingen die de CCD maakt en wat dit betekent voor het al dan niet openbaar maken van (delen van) de betreffende vergunningen. In aanvulling hierop leest u hieronder de specifieke overwegingen per vergunning.

Voor het overzicht is in bijgevoegde inventarislijsten met een kruisje aangegeven of het document geheel wordt geopenbaard, gedeeltelijk wordt geopenbaard of volledig wordt geweigerd. In kolommen is per document eveneens met een kruisje

aangegeven welke wettelijke weigeringsgrond van toepassing is op de niet te openbaren informatie. Uit vaste jurisprudentie volgt dat met de gebruikte tabellen voldoende inzichtelijk is gemaakt op welke grond(en) informatie wordt geweigerd. Verwezen wordt naar onder meer de uitspraak van de rechtbank Amsterdam van 29 december 2016, ECLI:NL:RBAMS:2016:9336.

Voor wat betreft de vergunningen 201568, 2015158, 2015190, 2015295, 2016428, 2016429, 2016563, 2016570, 2016646, 2016651, 2016731 en 2016805 is de CCD van oordeel dat namen van personen, directe telefoonnummers, directe e-mailadressen, handtekeningen en functiebenamingen niet geopenbaard dienen te worden. Voor de onderbouwing wordt verwezen naar hetgeen onder 7.2 en 7.3 is aangegeven. Aanvullend wordt opgemerkt dat het een relatief kleine vergunninghouder met kleine afdelingen betrof, waardoor ook de functiebenamingen direct herleidbaar waren en inmiddels nog steeds zijn. Wanneer de naam van de instelling in combinatie met de functiebenaming in een zoekmachine wordt getypt, volgt hieruit de naam van de persoon die de betreffende functie bekleedde. Om eerder genoemde redenen dient dit te worden voorkomen.

Met betrekking tot vergunning 2016577 is de CCD met de (nieuwe) vergunninghouder van oordeel dat namen van personen, directe telefoonnummers, directe e-mailadressen, handtekeningen en functiebenamingen niet geopenbaard dienen te worden. De nieuwe vergunninghouder heeft tevens aangegeven dat werknemers van de voormalig vergunninghouder nog altijd werkzaam zijn binnen hetzelfde werkveld (bij deze en andere vergunninghouders). Ook hier wordt voor een uitgebreide onderbouwing verwezen naar hetgeen reeds onder 7.2 en 7.3 is aangegeven.

9. Wijze van openbaarmaking

De verwachting bestaat dat (derden)belanghebbenden bezwaar hebben tegen de openbaarmaking van de informatie. Derhalve vindt de feitelijke openbaarmaking van de documenten – conform artikel 6 lid 5 van de Wob – **niet eerder plaats dan vier weken na dagtekening van dit besluit**. Op deze wijze wordt aan deze belanghebbenden de mogelijkheid geboden om te proberen de openbaarmaking van de documenten tegen te houden.

Dit kan door het indienen van een bezwaarschrift bij de CCD én door daarnaast bij de rechtbank te verzoeken om – bij wijze van voorlopige voorziening – het onderhavige besluit tot openbaarmaking te schorsen. De documenten die met dit besluit voor eenieder openbaar worden, zullen na afloop van bovengenoemde termijn op de website van de CCD (www.centralecommissiedierproeven.nl) worden geplaatst.



Indien binnen vier weken na dagtekening van dit besluit een verzoek om voorlopige voorziening is ontvangen en een (pro forma) bezwaarschrift is ingediend, wordt de uitspraak van de voorzieningenrechter afgewacht, voordat tot daadwerkelijke openbaarmaking wordt overgegaan.

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

De Centrale Commissie Dierproeven,
namens deze

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bezwaar

Indien u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen. Het bezwaarschrift kunt u sturen naar de Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 93118, 2509 AC Den Haag. Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen wij u in ieder geval – buiten de in de wet geregelde voorschriften – de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het onderwerp te vermelden. U vindt deze gegevens bovenaan deze brief. Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat het bestreden besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank. 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 www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx kunt u zien onder welke rechtbank uw vestigingsplaats valt.

Inventaris Wob-verzoek W17-18										
nr.	document NTS 201568	wordt verstrekt				weigeringsgronden				11.1
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g		
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	Projectvoorstel oud			x						
3	Niet-technische samenvatting oud	x								
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1 oud			x						
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2 oud			x						
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3 oud			x						
7	DEC-advies						x	x		
8	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
9	Verzoek aanvulling aanvraag I				x		x	x		
10	Reactie verzoek aanvulling I				x		x	x		
11	Verzoek aanvulling aanvraag II		x							x
12	Reactie verzoek aanvulling II				x		x	x		
13	Projectvoorstel nieuw			x						
14	Niet-technische samenvatting	x								
15	Bijlage beschrijving dierproeven 1 nieuw			x						
16	Bijlage beschrijving dierproeven 2 nieuw			x						
17	Bijlage beschrijving dierproeven 3 nieuw			x						
18	Advies CCD		x							x
19	Beschikking en vergunning				x		x	x		

30 MAART 2015



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

- 1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

Ja > Vul uw deelnemernummer in 22400
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie	Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv		
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]		
KvK-nummer	5	5	5 3 0 1 3 3
Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan	36	
Postbus	postbus 36 (1380 AA Weesp)		
Postcode en plaats	1381CP	Weesp	
IBAN	NL52DEUT0265175240		
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO		

[REDACTED] het

Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
Functie	[REDACTED]	
Afdeling	Animal Investigation Group	
Telefoonnummer	[REDACTED]	
E-mailadres	[REDACTED]	

- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
Functie	[REDACTED]	
Afdeling	[REDACTED]	
Telefoonnummer	[REDACTED]	
E-mailadres	[REDACTED]	

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	0 1 _ 0 5 _ 2 0 1 5
	Einddatum	0 1 _ 0 5 _ 2 0 2 0
3.2 Wat is de titel van het project?	Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins(kandidaten)	
3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins(kandidaten)	
3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?	Naam DEC	DEC BIAHO
	Postadres	postbus 36 (1380AA Weesp)
	E-mailadres	

4 Betaalgegevens

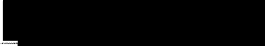
- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741,00 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur


5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening

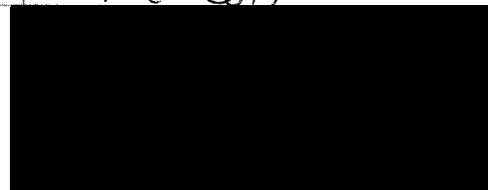
- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
 - dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
 - dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
 - dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 

Functie 

Plaats Weesp

Datum 26 -mrt- 2015

Handtekening 



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
- 1.3 Vul de titel van het project in. Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins en vaccin-kandidaten (201501).

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemanipuleerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

Bestaande vaccins moeten volgens Europese Wetgeving worden getest volgens de geldende monografieën van de Europese Pharmacopoeia. Ook nieuwe vaccins (en vaccinkandidaten) dienen te moeten worden getest op veiligheid en werkzaamheid in dierproeven welke gebaseerd zijn op de verschillende EP monografieën.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Geproduceerde vaccins moeten volgens wettelijke bepaling worden getest volgens de diverse EP monografieën. Voor het testen van vaccinkandidaten op werkzaamheid en veiligheid is het wenselijk dat deze worden getest volgens de verschillende EP monografieën of volgens dierproeven welke gebaseerd zijn op deze monografieën.

3.3 Belang

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

Pluimvee vaccins zijn nodig om de diergezondheid van een koppel dieren te kunnen waarborgen. Nieuwe vaccinkandidaten worden gezocht om aan de vraag vanuit het veld naar veiligere, welzijnsverbeterende en beter werkzame vaccins te kunnen blijven voldoen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Vaccinkandidaten worden getest in vitro voordat deze in vivo worden ingezet in een dierproef. Bestaande vaccins worden volgens wettelijke bepaling getest.

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

In veiligheid-studies en zuiverheid-studies worden vaccins (en vaccinkandidaten) volgens normale of meervoudige dosering toegediend. In werkzaamheid-studies worden gevaccineerde dieren gechallengeerd met het pathogeen waarmee het vaccin is geformuleerd.

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

De ontwikkeling van vaccins gaat via een Proof of Mechanism (POM), Proof of Principle (POP), en een Proof of Concept (POC) waarna pas met voldoende resultaat het definitieve bewijs in een dierproef zal worden onderzocht.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	15-003 Testing the in vivo replication of rechVT candidate vector constructs
2	15-004 Testing of NDV MLV vaccine candidates for clinical safety
3	15-009 Testing the efficacy of tsNDV against a velogenic NDV challenge
5	
6	
7	
8	
9	
10	



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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins en vaccin-kandidaten.
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) vaccin / werkzaamheid / veiligheid / zuiverheid / pluimvee

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang) Voor het bestrijden en beheersen van virale en bacteriële pluimveeziekten worden levende en geïnactiveerde vaccins gebruikt die op verschillende leeftijden worden toegediend aan kippen. Om aan de vraag van de markt te kunnen voldoen blijft de noodzaak vaccins te produceren maar ook te ontwikkelen.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? Ontwikkeling en productie pluimveevaccins
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? Kippen zijn het doeldier en worden in dierproeven ingezet in aantallen die volgens de verschillende wettelijk voorgeschreven monografieën zijn vereist, of in dierproeven die zijn gebaseerd op deze monografieën. Gemiddelde groepsgrootte is 10 - 30 dieren per groep met tot 7 groepen per experiment.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? Voor het testen van de veiligheid of zuiverheid van het vaccin (of kandidaat) krijgen dieren meestal 1, of een beperkt aantal, toedieningen en bloedafnames wat licht ongerief kan veroorzaken. Eventuele maximale bloedafname vindt plaats onder anaesthesie waarna de dieren direct zullen worden geëuthanaseerd. Alle andere handelingen vinden plaats na euthanasie. Voor het testen van de werkzaamheid van het vaccin (of kandidaat) wordt gebruik gemaakt van challenge-studies waarin gevaccineerde dieren ziekteverwekkers, waarmee het vaccin is geformuleerd, krijgen toegediend. In deze studies wordt ter vergelijking ook aan niet-gevaccineerde dieren deze ziekteverwekkers toegediend waarna deze dieren ziek zouden kunnen worden. Afhankelijk van het ziektebeeld per ziekteverwekker zullen de ongevaccineerde dieren voor een korte periode matig tot ernstig ongerief kunnen ondervinden.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Voor het testen van de veiligheid of zuiverheid worden de groepen ingedeeld in licht ongerief; voor het testen van de werkzaamheid van het vaccin zullen de negatieve controle dieren ernstig ongerief kunnen ondervinden, de andere groepen worden ingedeeld in licht ongerief.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Indien dieren kunnen worden hergebruikt zal dit van toepassing zijn, echter dieren die zijn geïnfecteerd met ziekteverwekkers kunnen niet ingezet worden in een volgende dierstudie.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging** Het testen en ontwikkelen van vaccins kan deels in vitro plaatsvinden, echter slechts in het levend diermodel kan de effectiviteit, werkzaamheid en zuiverheid van vaccins en vaccinkandidaten worden beoordeeld.
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- 4.2 **Vermindering** Naast een goede statistische onderbouwing voor de aantal dieren per experiment zijn de aantallen gebaseerd op de verschillende wettelijk voorgeschreven EP monografieën.
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- 4.3 **Verfijning** Kippen zijn het doeldier.
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt
- De dieren worden dagelijks klinisch geïnspecteerd en bij ziekte of aantasting van het welzijn worden de inspecties opgevoerd zodat het humane eindpunt beter kan worden bepaald.
- De experimenten worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

mogelijk te houden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf



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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operation bv
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------|
| 3.4.4.1. | toegepast onderzoek |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het vaccineren van kippen op 1-dag-leeftijd, met een HVT die een additioneel antigeen tot expressie kan brengen is succesvol gebleken in het beheersen van IBD, ND en ziekte van Marek. Tot nu toe is er echter geen recombinant HVT vaccin beschikbaar die meerdere antigenen tot expressie kan brengen. De ontwikkeling van een bovenstaand vaccin is alleen mogelijk wanneer naast de resultaten van in vitro testen, ook getest wordt dat HVT repliceert in vivo. Voor dit doel worden tot 20 recombinant HVT constructen getest in 1-dag-oude SPF kippen waarna virus replicatie wordt getest in verschillende weefsels op 7, 14, en 21 dagen postvaccinatie. Voor het bepalen van de basale waarden van de verschillende parameters is een positief controle groep met dieren die worden gevaccineerd met een wildtype rechVT, en eenmalig een negatief controle groep met dieren die onbehandeld blijven benodigd.

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.

Tien één-dag-oude SPF kippen per groep worden subcutaan in de nek gevaccineerd met 0.2ml van één van de 20 recombinant HVT vaccin kandidaten. Op 7 en 14 dagen post vaccinatie wordt van alle kippen 5 tot 10 veren afgenomen. Op 14 dagen post vaccinatie wordt per groep van 10 dieren, 5 dieren maximaal bloed afgenomen via hartpunctie onder anesthesie. Direct na bloedafname worden de dieren geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie. Op 21 dagen post vaccinatie wordt van de resterende dieren 5 tot 10 veren afgenomen, en maximaal bloed afgenomen via hartpunctie onder anesthesie. Na bloedafname worden de dieren geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie.

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

De experimentele unit bestaat, vanwege 2 monsternamen momenten, uit 5 dieren. Per experimentele unit zijn minstens 3 dieren met een respons benodigd om conclusies te kunnen trekken uit de resultaten. Rekening houdend met één non-responder en één overleden dier per unit rechtvaardigt het aantal van 5 dieren per unit, en dus 10 dieren per groep.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) ter voorkomen van interferentie met MDA; 260 dieren totaal opgesplitst in:

5 sessies met per sessie 1 groep van 10 positief controle dieren;

1 sessie met 1 groep van 10 negatief controle dieren;

5 sessies met per sessie 4 groepen van 10 rechVT behandelde dieren van 1-dag leeftijd.

Duur studie tot 21 dagen leeftijd.

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.

Door het combineren van 4 verschillende rechVT kandidaten per trial is het aantal positief controle groepen gereduceerd. Negatief controle groep wordt in één trial toegevoegd (indien de flock van moederdieren niet veranderd).

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.

De kans op pijn, lijden of angst is verwaarloosbaar klein. Dieren worden in een isolator op onderdruk gehuisvest waardoor de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum is beperkt.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het testen van nieuwe constructs voor het ontwikkelen van nieuwe vaccins. De dierproef is niet wettelijk verplicht en betreft een nieuwe aanvraag.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags/pootring; fixatie voor toediening vaccin; toediening vaccin subcutaan op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname veren; 1 of 2 maal afname 5 - 10 veren; beperking bewegingsruimte door huisvesting isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

zie boven

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

Verrijkmateriaal in de vorm van zitstokken wordt aangeboden.

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.

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

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.

licht ongerief

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Van alle dieren wordt maximaal bloed afgenomen onder anaesthesie, en daarna geëuthanaseerd zodat sectie kan worden uitgevoerd.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage Beschrijving dierproeven

- 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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------|
| 3.4.4.2 | toegepast onderzoek |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Newcastle disease (ND) is een zeer besmettelijke pluvmeziekte met een grote economische impact. Stringente hygiënische maatregelen alleen zijn niet voldoende om uitbraken te voorkomen zodat ND alleen met behulp van vaccinatie kan worden bestreden. De beschikbare ND virus MLV's tonen echter verschillende mate van attenuatie wat zich uit in klinische verschijnselen in één-dag-oude kuikens. Sommige vaccins, zoals Volvac, veroorzaken veel verschijnselen in één-dag-oude broilers. Om deze reden is het noodzakelijk om een vaccin te ontwikkelen dat minder bijwerkingen geeft in deze dieren. Voor dit doel zijn twee temperature-sensitive (ts) vaccin kandidaten gebaseerd op de ND virus stam LaSota geselecteerd die repliceren op het perifere epitheel in plaats van in de trachea, longen en luchtzakken. Om te testen of deze vaccin-kandidaten minder bijwerkingen veroorzaken worden per vaccin 30 commerciële

broilers op één dag leeftijd gevaccineerd met ts-NDv C1 of C2. Ter vergelijking worden evenveel broilers gevaccineerd volgens bijsluiter met Volvac ND MLV, of Clone 30, dat fungeert als benchmark. Een vijfde groep van 40 commerciële broilers wordt niet gevaccineerd maar fungeert als negatief controle groep. Van 10 dieren van de negatieve controle groep wordt op één dag leeftijd bloed afgenomen door middel van decapitatie. Op 8, 15, 22, en 29 dagen leeftijd worden alle dieren gewogen. Op 8 dagen en op 29 dagen leeftijd wordt van elke groep 5 dieren geëuthanaseerd ter beoordeling van ciliostasis. Op 15, 22, en 29 dagen leeftijd wordt van alle dieren bloed afgenomen. Op 29 dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd. De primaire uitkomstparameter zijn de klinische verschijnselen, ciliostasis en verschillen in lichaamsgewicht, secundair serologie.

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.

In totaal worden 160 dieren ingezet in de dierproef. Op de dag van uitkomst worden 120 van de 160 broilers oculair gevaccineerd met 0.03ml van één van de vier vaccins. Van de overige 40 dieren wordt van 10 dieren bloed afgenomen door middel van decapitatie. Alle dieren worden gewogen op 8, 15, 22, en 29 dagen leeftijd. Op 15, 22, en 29 dagen leeftijd wordt van alle dieren 1 - 2ml bloed afgenomen. Op 8 dagen en op 29 dagen leeftijd wordt van elke groep 5 dieren geëuthanaseerd. Op 29 dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd.

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

De spreiding in gewicht tussen broilers van dezelfde leeftijd (met behulp van de variantie van de resultaten van studie 14-048 en relatieve delta van 10%; minimaal 21 dieren per groep), het op SD7 offeren van 5 dieren per groep voor ciliostasis, en het minimaal benodigde aantal samples voor een statistisch te verantwoorden resultaat bepaald door de ELISA (minimaal 23 dieren per groep) verantwoordt, rekening houdend met uitval) het aantal van 30 dieren per groep.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; commerciële broilers vanwege doeltipe; 160 dieren totaal opgesplitst in:

2x30 dieren gevaccineerd met tsNDv C1 of C2;

1x30 dieren gevaccineerd met Volvac ND MLV (positief controle groep);

1x30 dieren gevaccineerd met een commercieel vaccin (positief controle groep);

1x40 dieren ongevaccineerd (negatief controle groep).

Duur studie tot 29 dagen leeftijd.

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.

Door middel van een statistisch toetsing is het minimale aantal dieren per groep berekend.

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.

Niet van toepassing want geen aanleiding.

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.

De dierproef is nodig voor het testen van nieuwe vaccinkandidaten voor het ontwikkelen van nieuwe vaccins. De dierproef is niet wettelijk verplicht en de aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags/pootring; fixatie voor toediening vaccin (120 dieren); toediening vaccin (120 dieren) oculair op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname bloed (10 dieren via decapitatie, 115 dieren driemaal, 25 dieren tweemaal); afname bloed; fixatie voor opnemen lichaamsgewicht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

Geen maatregelen nodig.

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.

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

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.

licht ongerief

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Dieren worden aangeboden voor sectie of kunnen aan het einde van de studie niet meer hergebruikt worden.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- 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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------|
| 3.4.4.3 | toegepast onderzoek |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Newcastle disease (ND) is een zeer besmettelijke pluimveeziekte met een grote economische impact. Stringente hygiënische maatregelen alleen zijn niet voldoende om uitbraken te voorkomen zodat ND alleen met behulp van vaccinatie kan worden bestreden. De kans bestaat echter dat het RNA virus genetisch kan veranderen in een ander serotype. De beschikbare ND virus MLV's tonen verschillende mate van attenuatie wat zich uit in klinische verschijnselen in één-dag-oude kuikens. In deze dierproef worden twee temperature-sensitive (ts) vaccin kandidaten gebaseerd op de ND virus stam LaSota getest op effectiviteit wat betreft het induceren van bescherming in SPF legkippen volgens de EP monografie 450. In totaal worden 3 groepen van 20 SPF-legkippen gevaccineerd met ts-NDv C1, C2, of een commercieel verkrijgbaar vaccin, en vervolgens gechallenged met NDv Herts. Een vierde groep van 10 SPF-leghennen wordt niet

gevaccineerd maar als negatief controle groep alleen gechallengeed. De primaire uitkomstparameter zijn de klinische verschijnselen, secundair serologie. 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.

In totaal worden 75 dieren ingezet in de dierproef. Op de dag van uitkomst worden 60 van de 75 leghennen oculair gevaccineerd met 0.03ml van één van de drie vaccins. Van 5 dieren wordt via decapitatie bloed afgenomen. Van alle dieren wordt op 3 weken leeftijd bloed afgenomen en vervolgens IM gechallengeed met 105 ELD50 NDv Herts in 0.1ml. Tot twee weken post-challenge worden de dieren dagelijks klinische geïnspecteerd en op 5 weken leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd.

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

Het aantal dieren is gebaseerd op EP monografie 450. De groep dieren gevaccineerd met het commerciële vaccin wordt ingezet als positieve controle groep.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) ter voorkomen van interferentie met MDA; 75 dieren totaal opgesplitst in:

2x20 dieren gevaccineerd met tsNDv C1 of C2;

1x20 dieren gevaccineerd met een commercieel vaccin (positief controle groep);

1x10 dieren ongevaccineerd gechallengeed (negatieve controle groep);

1x5 dieren ongevaccineerd voor bloedafname SD1

Duur studie tot 35 dagen leeftijd.

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.

De groepsgrootte is volgens EP.

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.

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

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.

De dierproef is nodig voor het testen van nieuwe vaccinkandidaten voor het ontwikkelen van nieuwe vaccins. De dierproef is niet wettelijk verplicht en de aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Niet verenigbaar met de proef.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags/pootring; fixatie voor toediening vaccin (60 dieren); toediening vaccin (60 dieren) oculair op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname bloed (10 dieren tweemaal, 60 dieren eenmaal); afname bloed; fixatie voor toediening challenge IM; challenge-periode met kans op klinische symptomen en sterfte; beperking bewegingsruimte door huisvesting isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

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.

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

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

(10 van 75) 13%

K. Classificatie van ongerief

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

De negatieve controle dieren (10) zullen ernstig ongerief ondergaan en hoogstwaarschijnlijk ten gevolge van de challenge sterven. De dieren gevaccineerd met het commerciële vaccin zullen matig ongerief ondergaan.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Dieren kunnen niet worden hergebruikt.


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

DEC-advies

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
niet bekend
2. Titel van het project
Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins en vaccin kandidaten.
3. Titel van de NTS
Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins en vaccin kandidaten.
4. Type aanvraag
nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
DEC BIAHO

6. Adviestraject
Besproken in vergadering 27-februari-2015 te Weesp
7. Eventueel horen van aanvrager
Aanvrager is gehoord in de vergadering van 27-februari-2015 te Weesp
Strekking van de vraag en daaropvolgend aanpassing van de aanvraag.
 - 3.4.4.1 afname veren is slecht omschreven waarop het studieprotocol is aangepast.
 - 3.4.4.3 Verzoek tot reductie van het aantal dieren waarvan bloed zou worden afgenomen op dag 1 waarop het aantal dieren is gereduceerd van 10 naar 5.

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 was competent om hierover te adviseren

C. Beoordeling door de DEC (inhoud)

1. Het project is:

uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord en wettelijk vereist

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstellingen
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een essentieel belang
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project
5. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en statistisch onderbouwd. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren, de schade in de vorm van lijden, pijn en angst bij dit aantal dieren wordt gerechtvaardigd door het verwachte resultaat. Het is uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord en het is waarschijnlijk dat de doeleinden worden gehaald.

10 december 2014

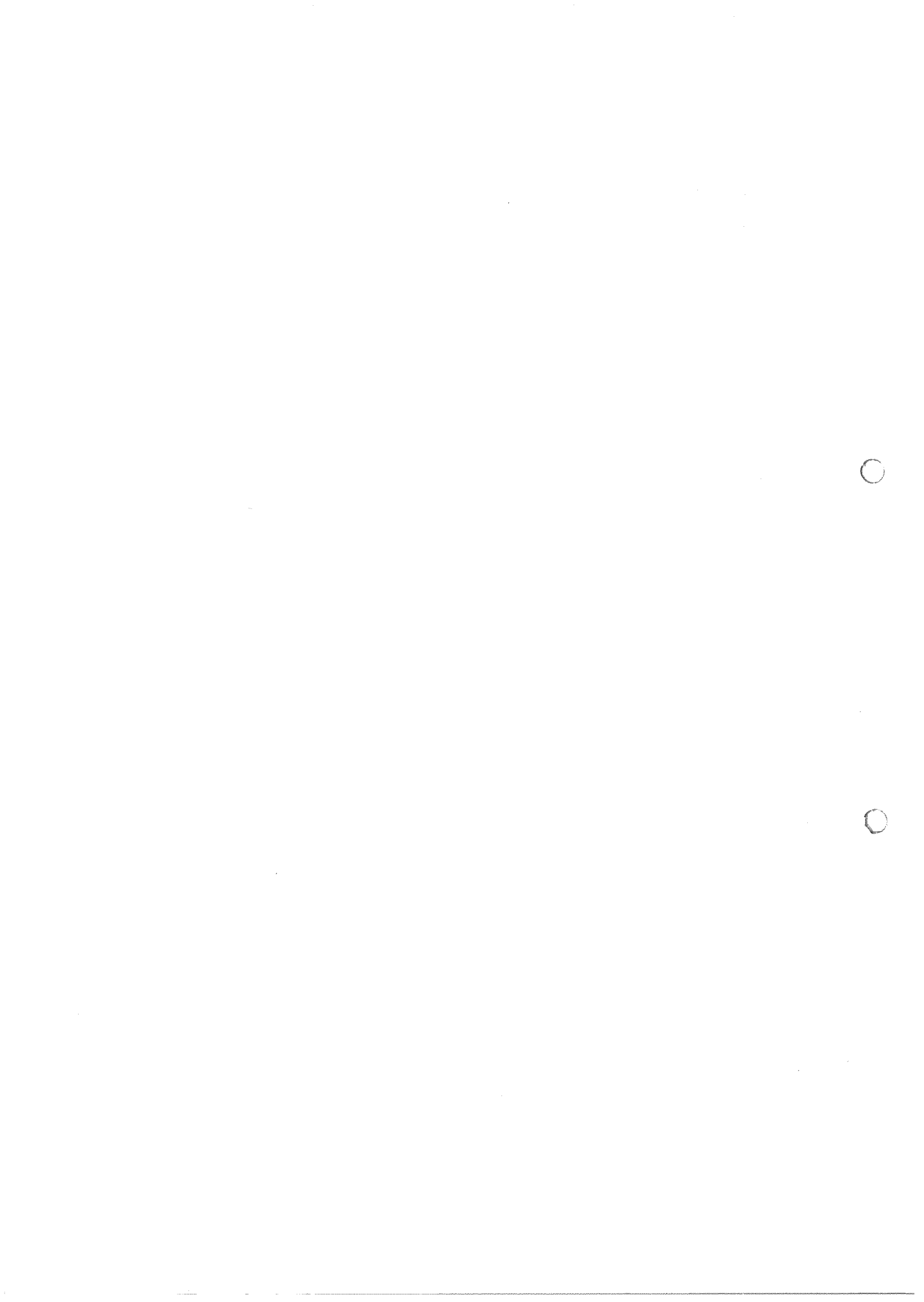
Op termijn kan het project voordelen opleveren voor mens en dier.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

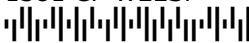
De DEC adviseert de vergunning te verlenen

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)
J.G. van Houtenlaan
Postbus 36 (1380 AA WEESP)
1381 CP WEESP


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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD22400201568
Bijlagen
1

Datum 27-03-2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw J.G. van Houtenlaan,
Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 26 maart 2015.
Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD22400201568. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Melding Bijlagen
- Machtigingsformulier

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 mei 2015
Geplande einddatum: 1 mei 2020
Titel project: Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)
Titel niet-technische samenvatting: Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)
Naam DEC: DEC BIAHO
Postadres DEC: Postbus 36 1380 AA Weesp
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

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

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: DEC-advies

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Weesp
Datum: 26 maart 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

J.G. van Houtenlaan

Postbus 36 (1380 AA WEESP)

1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

www.zbo-ccd.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD22400201568

Bijlagen

1

Datum 27-03-2015

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 27 maart 2015

Vervaldatum: 26 april 2015

Factuurnummer: 20157068

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD22400201568	€ 741,00

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
t.a.v. [REDACTED]
J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
[AVD22400201568](#)

Uw referentie

Bijlagen

Datum 31 maart 2015
Betreft Aanvullende informatie vergunningsaanvraag

Geachte [REDACTED]

Op 26 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Testen van werkzaamheid, veiligheid en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)" met aanvraagnummer AVD22400201568.

Welke informatie nog nodig

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

-In uw projectvoorstel geeft u aan dat uw onderzoek zowel in de categorie 'Translationeel of toegepast onderzoek' valt als in de categorie 'Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie'. In de 3 bijlagen 'Beschrijving dierproeven' geeft u echter aan dat uw onderzoek niet wettelijk vereist is. U wordt verzocht deze discrepantie toe te lichten.

-In onderdeel 3.1 van het projectvoorstel dient u, zoals beschreven in de toelichting, de nationale en/of internationale achtergrond, context en/of aanleiding van de hoofddoelstelling van uw project te beschrijven. Deze informatie mist in uw projectvoorstel. U wordt verzocht deze informatie alsnog te verstrekken.

-In onderdeel 3.2 van het projectvoorstel dient u informatie te verstrekken over de haalbaarheid van het project. Deze informatie mist in uw projectvoorstel. U wordt verzocht deze informatie alsnog te verstrekken.

-Om inzicht te krijgen in de strategie die gevolgd gaat worden om de hoofddoelstelling van het project te bereiken, wordt u verzocht toe te lichten hoe de verschillende dierproeven onderling samenhangen en hoe zij zich verhouden tot de hoofddoelstelling van het project. Bovendien zijn de in uw projectvoorstel genoemde 'Proof of Mechanism', 'Proof of Principle' en 'Proof of concept' niet uitgewerkt. U wordt verzocht voor elk van de type dierproeven te beschrijven welke criteria zullen worden toegepast om tot een beslissing te komen over het starten en continueren van de desbetreffende dierproef.

-U wordt verzocht, in het kader van de 3V's, voor alle dierproeven te beschrijven waarom het beoogde doel niet kan worden bereikt zonder gebruik te maken van deze dieren, met een andere opzet waardoor minder dieren nodig zijn en met een andere opzet waardoor de dieren minder ongerief ondervinden.

-In de bijlagen 'Beschrijving dierproeven' geeft u aan dat de dieren beperkt zullen worden in hun bewegingsvrijheid door huisvesting in een isolator. Voldoet u (gedurende de gehele dierproef) ondanks de beperking in bewegingsvrijheid wel aan de eisen omtrent de minimale vloeroppervlakte en het maximum aantal dieren per m² zoals beschreven in Bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU, rekening houdend met de toename in lichaamsgewicht van de dieren gedurende de dierproef? U wordt verzocht aanvullende informatie te verstrekken over de huisvesting van de dieren. Mocht u niet gedurende de gehele dierproef te kunnen voldoen aan Bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU, dient u dit wetenschappelijk te onderbouwen.

-U wordt verzocht in bijlage 3.4.4.1 de primaire uitkomstparameters te beschrijven in relatie tot de handelingen aan de dieren.

-In de bijlagen 3.4.4.2 en 3.4.4.3 geeft u aan dat 1 dag oude dieren geethanaseerd worden door middel van decapitatie. Voor de oudere dieren geeft u de wijze van doden echter niet aan. U wordt verzocht toe te lichten op welke wijze u van plan bent de dieren te doden.

-In bijlage 3.4.4.2 beschrijft u dat u een vaccin wilt ontwikkelen dat minder bijwerkingen heeft dan momenteel beschikbare vaccins. U bent van plan om in dierproef 3.4.4.3 de effectiviteit van de 2 in 3.4.4.2 op bijwerkingen geteste kandidaat vaccins te testen. U wordt verzocht toe te lichten of de in 3.4.4.3 beschreven dierproef zal worden uitgevoerd indien 1 of beide kandidaat vaccins evenveel of meer bijwerkingen hebben dan de commerciële vaccins.

-In bijlage 3.4.4.2 geeft u aan dat de commercieel beschikbare vaccins ernstige bijwerkingen hebben. Aangezien u een dergelijk vaccin als positieve controle gebruikt in uw dierproeven (3.4.4.2 en 3.4.4.3), wordt u verzocht te beschrijven welke bijwerkingen dit vaccin heeft, in hoeverre deze bijwerkingen van invloed zijn op de ongerief classificatie van de dieren die dit vaccin toegediend zullen krijgen en of deze bijwerkingen dusdanig ernstige vormen aankunnen nemen dat het toepassen van humane eindpunten noodzakelijk zou kunnen zijn.

-U wordt tevens verzocht toe te lichten of u in bijlage 3.4.4.1 bij de beschrijving humane eindpunten en classificatie van het ongerief ook rekening gehouden heeft met eventuele onverwachte bijwerkingen van de kandidaat vaccins.

-In bijlage 3.4.4.1 geeft u aan rekening te houden met 1 overleden dier per unit. U wordt verzocht toe te lichten waarom u verwacht dat 20% van de dieren komt te overlijden.

-U wordt verzocht toe te lichten waarom de herkomst van de dieren in 3.4.4.2 en 3.4.4.3 niet gelijk kan worden gehouden.

Datum

31 Maart 2015

Onze referentie

AVD22400201568

-In bijlage 3.4.4.3 geeft u aan dat de 10 dieren die als controle gebruikt worden allen ernstig ongerief zullen ondergaan en naar alle waarschijnlijkheid zullen sterven ten gevolge van de challenge. U wordt verzocht toe te lichten hoe u tot het benodigde aantal controle dieren bent gekomen. U geeft bovendien aan dat al deze dieren de humane eindpunten zullen bereiken. Is het voor het behalen van de doelstelling noodzakelijk dat deze dieren tot het bereiken van de humane eindpunten in de proef gehouden worden? U geeft ook aan dat het niet verenigbaar is met de proef om pijnstillingsmethoden te gebruiken. U wordt verzocht dit te onderbouwen.

-U wordt verzocht in uw NTS het totale aantal dieren weer te geven. De CCD wil u er tenslotte op wijzen dat de NTS een juiste weergave dient te geven van het project en dient te zijn geschreven in voor een breed publiek begrijpelijk taalgebruik.

Opsturen informatie

U heeft 14 dagen de tijd om de ontbrekende informatie op te sturen. De CCD zou uw aanvraag echter graag tijdens haar eerstvolgende vergadering behandelen. De CCD zou de gevraagde informatie derhalve uiterlijk donderdag 02 april 2015 van u ontvangen. U kunt deze informatie onder vermelding van het aanvraagnummer (AVD22400201568) aanleveren via NetFTP of per post. Indien u de informatie per post verstuurd, gebruik dan het bijgevoegde formulier.

Wanneer een beslissing

De beslistermijn op uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat bovengenoemde informatie is ontvangen. Na ontvangst van uw reactie/de ontbrekende informatie nemen wij uw aanvraag verder in behandeling. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.zbo-ccd.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag



Betreft: Aanvullende informatie vergunningsaanvraag

Referentie: AVD22400201568

Datum: 01-April-2015

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Hartelijk dank voor de snelle reactie en de geboden mogelijkheid om nog voor de eerstvolgende vergadering van de CCD een respons te geven zodat de aanvraag in deze vergadering behandeld kan worden.

Hieronder staat per vraag of opmerking een reactie en/of is aangegeven welke aanvullende informatie is toegevoegd aan de vergunningsaanvraag voor het project "Testen van werkzaamheid, veiligheid en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)" met aanvraagnummer AVD22400201568.

Vraag: In uw projectvoorstel geeft u aan dat uw onderzoek zowel in de categorie "Translationeel of toegepast onderzoek" valt als in de categorie 'Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie'. In de 3 bijlagen 'Beschrijving dierproeven' geeft u echter aan dat uw onderzoek niet wettelijk vereist is. U wordt verzocht deze discrepantie toe te lichten.

Antwoord: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv bezit een proefdierfaciliteit waar dierexperimenten worden uitgevoerd ten behoeve van de ontwikkeling van nieuwe vaccins, of dierexperimenten welke wettelijk zijn vereist voor registratie van nieuwe vaccins of bij productie van bestaande vaccins. Het testen van vaccinkandidaten wordt wanneer mogelijk volgens de Europese Farmacopoea uitgevoerd zodat data gegenereerd in deze studies voor registratie van een nieuw vaccin kan worden gebruikt. Desalniettemin is het aanmerken van de dierexperimenten als wettelijk vereist incorrect, en is deze categorie naar aanleiding van uw vraag verwijderd.

Vraag: In onderdeel 3.1 van het projectvoorstel dient u, zoals beschreven in de toelichting, de nationale en/of internationale achtergrond, context en/of aanleiding van de hoofddoelstelling van uw project te beschrijven. Deze informatie mist in uw projectvoorstel. U wordt verzocht deze informatie alsnog te verstrekken.

Antwoord: In onderdeel 3.1 is de bestaande tekst ("Bestaande vaccins moeten volgens Europese Wetgeving worden getest volgens de geldende monografieën van de Europese Farmacopoea. Ook nieuwe vaccins (en vaccinkandidaten) dienen te moeten worden getest op veiligheid en werkzaamheid in dierproeven welke gebaseerd zijn op de verschillende EP monografieën") vervangen voor: "Pluimveeziekten bij leg-, mest- en reproductiekippen kunnen slechts door vaccinatie voldoende bestreden worden, en zijn in sommige gevallen zelfs wettelijk verplicht gesteld zoals vaccinatie tegen de ziekte van Marek en tegen de ziekte van Newcastle. Eenmalig vaccineren met een levend of geïnactiveerd vaccin is echter vaak onvoldoende om gedurende de hele opfokperiode voldoende bescherming te bieden. Onder andere het ontwikkelen van combinatievaccins kan het aantal

vaccinaties beperken. De werkzaamheid van bestaande enkelvoudige en meervoudige vaccins kan echter onvoldoende worden door genetische variatie van het virus, en in mindere mate van de bacterie. Daarnaast blijkt in praktijk dat werkzame vaccins soms veel bijwerkingen geven. Het ontwikkelen van pluimveevaccins blijft daarmee een onderzoeksgebied dat niet alleen een groot economisch belang heeft maar juist ook een dierwelzijnsbelang. De ontwikkeling van een vaccin vindt tot bepaalde hoogte in vitro plaats, echter de daadwerkelijke werking van het vaccin kan slechts in vivo worden onderzocht. Verder zijn bij de registratie van nieuwe vaccins en na produceren van bestaande vaccins verschillende wettelijk voorgeschreven dierstudies nodig welke staan beschreven in de verschillende monografieën van de Europese Farmacopoea.”

Vraag: In onderdeel 3.2 van het projectvoorstel dient u informatie te verstrekken over de haalbaarheid van het project. Deze informatie mist in uw projectvoorstel. U wordt verzocht deze informatie alsnog te verstrekken.

Antwoord: In onderdeel 3.2 is de bestaande tekst (“Geproduceerde vaccins moeten volgens wettelijke bepaling worden getest volgens de diverse EP monografieën. Voor het testen van vaccinkandidaten op werkzaamheid en veiligheid is het wenselijk dat deze worden getest volgens de verschillende EP monografieën of volgens dierproeven welke gebaseerd zijn op deze monografieën.”) vervangen voor: “De hoofddoelstelling van het project is het ontwikkelen van vaccins tegen pluimveeziekten welke veilig en werkzaam zijn. Het ontwikkelen van vaccins is een langdurig proces. Met verschillende studies in vitro wordt een Proof of Mechanism en een Proof of Principle aangetoond, alvorens een nieuw product te testen in vivo. Alle producten die beschreven staan in de verschillende dierproeven lijken in vitro veelbelovend te zijn en daarom is de haalbaarheid van de geformuleerde doelstelling groot.”

Vraag: Om inzicht te krijgen in de strategie die gevolgd gaat worden om de hoofddoelstelling van het project te bereiken, wordt u verzocht toe te lichten hoe de verschillende dierproeven onderling samenhangen en hoe zij zich verhouden tot de hoofddoelstelling van het project. Bovendien zijn de in uw projectvoorstel genoemde ‘Proof of Mechanism’, ‘Proof of Principle’ en ‘Proof of concept’ niet uitgewerkt. U wordt verzocht voor elk van de type dierproeven te beschrijven welke criteria zullen worden toegepast om tot een beslissing te komen over het starten en continueren van de desbetreffende dierproef.

Antwoord: In onderdeel 3.4.3 is de bestaande tekst (“De ontwikkeling van vaccins gaat via een Proof of Mechanism (POM), Proof of Principle (POP), en een Proof of Concept (POC) waarna pas met voldoende resultaat het definitieve bewijs in een dierproef zal worden onderzocht.”) vervangen voor: “De hoofddoelstelling van het project is het bepalen van de werkzaamheid en veiligheid van pluimveevaccins en pluimveevaccinkandidaten. De ontwikkeling van vaccins gaat via een Proof of Mechanism (POM) dat betrekking heeft op de vroegste ontwikkelfase waarin wordt getest of op biochemisch niveau het beoogde resultaat wordt bereikt. Vervolgens wordt via een Proof of Principle (POP) en een Proof of Concept (POC) het effect geëvalueerd, waarna pas na voldoende resultaat het definitieve bewijs in een dierproef zal worden onderzocht.”

Vraag: U wordt verzocht, in het kader van de 3V's, voor alle dierproeven te beschrijven waarom het beoogde doel niet kan worden bereikt zonder gebruik te maken van deze dieren, met een andere

opzet waardoor minder dieren nodig zijn en met een andere opzet waardoor de dieren minder ongerief ondervinden.

Antwoord:

3.4.4.1 (15-003 Testing the in vivo replication of rechVT candidate vector constructs)

Na positief resultaat in vitro moet in vivo worden getest of de kandidaten repliceren in de verschillende weefsels. De experimentele unit bestaat, vanwege 2 monsternamen momenten, uit 5 dieren. Per experimentele unit zijn minstens 3 dieren met een respons benodigd om conclusies te kunnen trekken uit de resultaten. Rekening houdend met één non-responder en één overleden dier per unit, als gevolg van normale uitval, rechtvaardigt het aantal van 5 dieren per unit, en dus 10 dieren per groep. Door het combineren van 4 verschillende rechVT kandidaten per sessie is het aantal positief controle groepen gereduceerd. De negatief controle groep wordt slechts in één sessie toegevoegd (indien de flock van moederdieren niet veranderd). Door het aantal rechVT kandidaten op te splitsen in 4 kandidaten per sessie, wordt extra keuzemomenten toegevoegd en kan bij een positief resultaat de volgende sessie of sessies worden geannuleerd. De kip is het doeldier en kan daardoor niet worden vervangen door een andere diersoort.

3.4.4.2 (15-004 Testing of NDV MLV vaccine candidates for clinical safety)

Na positief resultaat in vitro moet in vivo de veiligheid van het ontwikkelde vaccin worden getest. Met behulp van statistische analyse is de groepsgrootte bepaald zodat de resultaten een statistisch verschil kunnen aantonen tussen de verschillende groepen. De spreiding in gewicht tussen broilers van dezelfde leeftijd (met behulp van de variantie van de resultaten van studie 14-048 en relatieve delta van 10%; minimaal 21 dieren per groep), het op SD7 offeren van 5 dieren per groep voor ciliostasis, en het minimaal benodigde aantal samples voor een statistisch te verantwoorden resultaat bepaald door de ELISA (minimaal 23 dieren per groep) verantwoordt, rekening houdend met normale uitval, het aantal van 30 dieren per groep. De kip is het doeldier en kan daardoor niet worden vervangen door een andere diersoort.

3.4.4.3 (15-009 Testing the efficacy of tsNDv against a velogenic NDv challenge)

Na positief resultaat in vitro moet in vivo de werkzaamheid van het ontwikkelde vaccin worden getest. Het aantal dieren per groep is gebaseerd op EP monografie 450. De groep dieren gevaccineerd met het commerciële vaccin wordt ingezet als positieve controle groep. De kip is het doeldier en kan daardoor niet worden vervangen door een andere diersoort.

Vraag: In de bijlagen 'Beschrijving dierproeven' geeft u aan dat de dieren beperkt zullen worden in hun bewegingsvrijheid door huisvesting in een isolator. Voldoet u (gedurende de gehele dierproef) ondanks de beperking in bewegingsvrijheid wel aan de eisen omtrent de minimale vloeroppervlakte en het maximum aantal dieren per m² zoals beschreven in Bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU, rekening houdend met de toename in lichaamsgewicht van de dieren gedurende de dierproef? U wordt verzocht aanvullende informatie te verstrekken over de huisvesting van de dieren. Mocht u niet gedurende de gehele dierproef te kunnen voldoen aan Bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU, dient u dit wetenschappelijk te onderbouwen.

Antwoord:

3.4.4.1 (15-003 Testing the in vivo replication of rechVT candidate vector constructs)

SPF-legdieren worden van 0 tot 21 dagen leeftijd in het dierexperiment ingezet wat overeenkomt met 125 gram per kip maximaal op 21 dagen leeftijd. Met maximaal 10 dieren

per isolator van 1m² wordt voldaan aan de wettelijke eis van minimale totale oppervlakte tot 200 gram lichaamsgewicht van 1m², minimale oppervlakte per dier van 0.025m², en minimale hoogte van 30cm.

3.4.4.2 (15-004 Testing of NDV MLV vaccine candidates for clinical safety)

Commercieel verkregen broilers worden van 1 tot 28 dagen leeftijd wat overeenkomt met maximaal 1.5kg per dier gehouden in groepen van 30 dieren in een stal met een oppervlakte van minimaal 10m² en voldoen hiermee aan de wettelijke eis.

3.4.4.3 (15-009 Testing the efficacy of tsNDv against a velogenic NDv challenge)

SPF-legdieren worden van 0 tot 35 dagen leeftijd in het dierexperiment ingezet wat overeenkomt met 425 gram per dier maximaal op 35 dagen leeftijd. Met maximaal 10 dieren per isolator van 1m² wordt voldaan aan de wettelijke eis van minimale oppervlakte tot 600gram lichaamsgewicht van 1m², minimale oppervlakte per dier van 0.05m², en minimale hoogte van 40cm.

Vraag: U wordt verzocht in bijlage 3.4.4.1 de primaire uitkomstparameters te beschrijven in relatie tot de handelingen aan de dieren.

Antwoord: De primaire uitkomstparameter van 3.4.4.1 is de mate van replicatie van virus in veren, bloed, en lever. Op 7 en 14 dagen post vaccinatie wordt van alle kippen 5 tot 10 veren afgenomen. Op 14 dagen post vaccinatie wordt per groep van 10 dieren, 5 dieren maximaal bloed afgenomen via hartpunctie onder anesthesie. Direct na bloedafname worden de dieren geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie. Op 21 dagen post vaccinatie wordt van de resterende 5 dieren per groep, 5 tot 10 veren afgenomen, en maximaal bloed afgenomen via hartpunctie onder anesthesie. Na bloedafname worden de dieren geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie.

Vraag; In de bijlagen 3.4.4.2 en 3.4.4.3 geeft u aan dat 1 dag oude dieren geëuthanaseerd worden door middel van decapitatie. Voor de oudere dieren geeft u de wijze van doden echter niet aan. U wordt verzocht toe te lichten op welke wijze u van plan bent de dieren te doden.

Antwoord: Dieren worden geëuthanaseerd door middel van een overdosis CO₂-gas.

Vraag: In bijlage 3.4.4.2 beschrijft u dat u een vaccin wilt ontwikkelen dat minder bijwerkingen heeft dan momenteel beschikbare vaccins. U bent van plan om in dierproef 3.4.4.3 de effectiviteit van de 2 in 3.4.4.2 op bijwerkingen geteste kandidaat vaccins te testen. U wordt verzocht toe te lichten of de in 3.4.4.3 beschreven dierproef zal worden uitgevoerd indien 1 of beide kandidaat vaccins evenveel of meer bijwerkingen hebben dan de commerciële vaccins.

Antwoord: Door de DEC is als voorwaarde gesteld dat pas mag worden gestart met dierproef 3.4.4.3 wanneer dierproef 3.4.4.2 is uitgevoerd en gebleken is dat het vaccin veilig kan worden toegediend. Aan deze voorwaarde zal worden voldaan.

Vraag: In bijlage 3.4.4.2 geeft u aan dat de commercieel beschikbare vaccins ernstige bijwerkingen hebben. Aangezien u een dergelijk vaccin als positieve controle gebruikt in uw dierproeven (3.4.4.2 en 3.4.4.3), wordt u verzocht te beschrijven welke bijwerkingen dit vaccin heeft, in hoeverre deze bijwerkingen van invloed zijn op de ongerief classificatie van de dieren die dit vaccin toegediend

zullen krijgen en of deze bijwerkingen dusdanig ernstige vormen aankunnen nemen dat het toepassen van humane eindpunten noodzakelijk zou kunnen zijn.

Antwoord: In bijlage 3.4.4.2 wordt gesproken over het optreden van klinische verschijnselen na vaccineren met bestaande vaccins. Het ongerief wordt hierdoor echter niet als ernstig geschat aangezien de klinische verschijnselen slechts relevant zijn voor het veroorzaken van een groeiachterstand welke een economisch impact heeft.

Vraag: U wordt tevens verzocht toe te lichten of u in bijlage 3.4.4.1 bij de beschrijving humane eindpunten en classificatie van het ongerief ook rekening gehouden heeft met eventuele onverwachte bijwerkingen van de kandidaat vaccins.

Antwoord: In alle studies zullen dieren die ernstige klinische verschijnselen, zoals respiratoire, ernstige gastro-intestinale, of neurologische afwijkingen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen.

Vraag: In bijlage 3.4.4.1 geeft u aan rekening te houden met 1 overleden dier per unit. U wordt verzocht toe te lichten waarom u verwacht dat 20% van de dieren komt te overlijden.

Antwoord: Normale uitval tijdens opfokperiode, niet toegeschreven aan de vaccinatie, wordt geschat op 1 dier totaal. Aangezien onbekend is in welke groep dit dier zich zal bevinden wordt aan elke groep 1 dier toegevoegd.

Vraag: U wordt verzocht toe te lichten waarom de herkomst van de dieren in 3.4.4.2 en 3.4.4.3 niet gelijk kan worden gehouden.

Antwoord: Dierexperiment 3.4.4.2 wordt uitgevoerd vóór dierexperiment 3.4.4.3. Commerciële broilers zijn het doeldier aangezien het vaccin wordt ontwikkeld voor vleeskuikens wat het testen van de veiligheid op deze dieren rechtvaardigt. Echter het testen van de werkzaamheid wordt uitgevoerd op SPF-dieren omdat dit voorgeschreven staat in de Europese Farmacopoea en het model op deze dieren is getest maar ook zodat mogelijke aanwezige maternale immuniteit in commerciële dieren geen vertekend beeld kan veroorzaken.

Vraag: In bijlage 3.4.4.3 geeft u aan dat de 10 dieren die als controle gebruikt worden allen ernstig ongerief zullen ondergaan en naar alle waarschijnlijkheid zullen sterven ten gevolge van de challenge. U wordt verzocht toe te lichten hoe u tot het benodigde aantal controle dieren bent gekomen. U geeft bovendien aan dat al deze dieren de humane eindpunten zullen bereiken. Is het voor het behalen van de doelstelling noodzakelijk dat deze dieren tot het bereiken van de humane eindpunten in de proef gehouden worden? U geeft ook aan dat het niet verenigbaar is met de proef om pijnstillingsmethoden te gebruiken. U wordt verzocht dit te onderbouwen.

Antwoord: het aantal dieren is volgens de Europese Farmacopoea. In alle studies zullen dieren die ernstige klinische verschijnselen, zoals respiratoire, ernstige gastro-intestinale, of neurologische

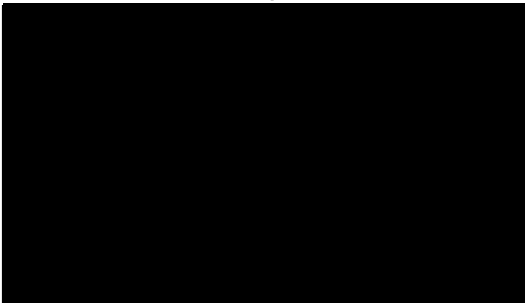
afwijkingen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag direct worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen zodat pijnstilling dat eveneens onverenigbaar is met de proef in verband met beïnvloeden van de immuunrespons onnodig zal zijn.

Vraag: U wordt verzocht in uw NTS het totale aantal dieren weer te geven. De CCD wil u er tenslotte op wijzen dat de NTS een juiste weergave dient te geven van het project en dient te zijn geschreven in voor een breed publiek begrijpelijk taalgebruik.

Antwoord: het aantal dieren per studie is toegevoegd en de tekst is aangepast aan de hand van bovenstaande antwoorden in begrijpelijk taalgebruik.

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
t.a.v. [REDACTED]
J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
[AVD22400201568](#)

Uw referentie

Bijlagen

Datum 22 April 2015
Betreft Aanvullende informatie vergunningsaanvraag

Geachte [REDACTED]

Op 26 maart 2015 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om het project "Testen van werkzaamheid, veiligheid en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)" met aanvraagnummer AVD22400201568.

Welke informatie nog nodig

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

In bijlage 3.4.4.1 van uw aanvraag geeft u aan dat er 20 recombinant vaccin kandidaten getest gaan worden. Daarnaast geeft u aan dat voor de ontwikkeling van elk vaccin gebruik wordt gemaakt van een Proof of Principle, Proof of Mechanism en Proof of Concept. Slechts bij voldoende resultaat zal het vaccin in een dierproef worden onderzocht. Om, in het kader van vermindering, inzicht te krijgen in uw strategie en het tot stand komen van het benodigd aantal dieren, wordt u verzocht toe te lichten hoe u tot het aantal van 20 te testen recombinant vaccin kandidaten bent gekomen.

In uw antwoord op onze brief van 31-03-2015 heeft u aangegeven dat er, door het opsplitsen van de kandidaat vaccins, keuzemomenten ontstaan die het, bij een positief resultaat, mogelijk maken een volgende sessie te annuleren. U wordt verzocht, in het kader van vermindering, aan te geven welk resultaat u als voldoende positief beschouwd om een volgende sessie te annuleren.

U heeft in uw antwoord op onze brief van 31-03-2015 aangegeven dat al bestaande vaccins voor Newcastle disease een groeiachterstand veroorzaken. U geeft aan dat deze groeiachterstand een economische impact heeft. Om inzicht te krijgen in het belang van uw onderzoek en het ontwikkelen van een vaccin voor Newcastle disease met minder bijwerkingen, wordt u verzocht toe te lichten in welke mate er een groeiachterstand ontstaat, hoe deze groeiachterstand het welzijn van de dieren beïnvloedt, wat de economische impact is van deze

groeiachterstand en welke mate van vermindering van bijwerkingen volgens u haalbaar is.

Datum

22 April 2015

Onze referentie

AVD22400201568

Tot slot heeft u aangegeven pas te starten met dierproef 3.4.4.3 indien gebleken is dat het vaccin veilig kan worden toegediend. Om, in het kader van vermindering, inzicht te krijgen in uw strategie en het tot stand komen van het benodigd aantal dieren, wordt u verzocht toe te lichten wanneer u een vaccin als veilig genoeg beschouwd om te kunnen starten met dierproef 3.4.4.3.

Opsturen informatie

U heeft 14 dagen de tijd om de ontbrekende informatie op te sturen. De CCD zou de gevraagde informatie echter graag uiterlijk donderdag 24 april 2015 van u ontvangen. U kunt deze informatie onder vermelding van het aanvraagnummer (AVD22400201568) aanleveren via NetFTP of per post. Indien u de informatie per post verstuurd, gebruik dan het bijgevoegde formulier.

Wanneer een beslissing

De beslistermijn op uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat bovengenoemde informatie is ontvangen. Na ontvangst van uw reactie/de ontbrekende informatie nemen wij uw aanvraag verder in behandeling. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut). De CCD zou de gevraagde informatie graag uiterlijk donderdag 02 april 2015 van u ontvangen.

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.zbo-ccd.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag



Betreft: Aanvullende informatie vergunningsaanvraag
Referentie: AVD22400201568
Datum: 23-april-2015

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Hartelijk dank voor de snelle reactie en de wederom geboden mogelijkheid om snel een respons aan te leveren om de aanvraag niet verder te vertragen.

Hieronder wordt per vraag de aanvullende informatie voor de vergunningsaanvraag voor het project "Testen van werkzaamheid, veiligheid en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)" met aanvraagnummer AVD22400201568 geleverd.

Vraag: In bijlage 3.4.4.1 van uw aanvraag geeft u aan dat er 20 recombinant vaccin kandidaten getest gaan worden. Daarnaast geeft u aan dat voor de ontwikkeling van elk vaccin gebruik wordt gemaakt van een Proof of Principle, Proof of Mechanism en Proof of Concept. Slechts bij voldoende resultaat zal het vaccin in een dierproef worden onderzocht. Om, in het kader van vermindering, inzicht te krijgen in uw strategie en het tot stand komen van het benodigd aantal dieren, wordt u verzocht toe te lichten hoe u tot het aantal van 20 te testen recombinant vaccin kandidaten bent gekomen.

Antwoord: De verschillende constructs zijn op dit moment nog niet allemaal ontwikkeld en het aantal van maximaal 20 te testen constructs is een schatting gemaakt door de R&D afdeling omdat niet te voorspellen is welk construct, die ondanks dupliceerbare goede resultaten in vitro, eveneens in vivo zal gaan repliceren.

Vraag: In uw antwoord op onze brief van 31-03-2015 heeft u aangegeven dat er, door het opsplitsen van de kandidaat vaccins, keuzemomenten ontstaan die het, bij een positief resultaat, mogelijk maken een volgende sessie te annuleren. U wordt verzocht, in het kader van vermindering, aan te geven welk resultaat u als voldoende positief beschouwd om een volgende sessie te annuleren.

Antwoord: Zodra een construct gevonden is dat in vivo replicatie laat zien, dat wil zeggen isolatie van het construct uit de tenminste één van de onderzochte weefsels, worden alle nog geplande dierproeven op andere constructen geannuleerd. Nogmaals moet benadrukt worden dat alleen constructen die uitvoerig in vitro zijn getest en bij herhaling goede resultaten hebben opgeleverd, worden ingezet in een dierproef. Helaas heeft een eerdere studie laten zien dat ondanks dat een construct in vitro replicateerde, dit niet werd geobserveerd in vivo.

Vraag: U heeft in uw antwoord op onze brief van 31-03-2015 aangegeven dat al bestaande vaccins voor Newcastle disease een groeiachterstand veroorzaken. U geeft aan dat deze groeiachterstand een economische impact heeft. Om inzicht te krijgen in het belang van uw onderzoek en het ontwikkelen van een vaccin voor Newcastle disease met minder bijwerkingen, wordt u verzocht toe

te lichten in welke mate er een groeiachterstand ontstaat, hoe deze groeiachterstand het welzijn van de dieren beïnvloedt, wat de economische impact is van deze groeiachterstand en welke mate van vermindering van bijwerkingen volgens u haalbaar is.

Antwoord: Sommige commercieel verkrijgbare vaccins worden slecht getolereerd door één-dags-kuikens. De meeste van deze vaccins zijn als gevolg daarvan geregistreerd vanaf 2-weken-leeftijd, maar daardoor minder geschikt voor vleeskuikens. Het welzijn van de dieren wordt echter niet aangetast door de groeiachterstand maar door de bijwerkingen die optreden na gebruik in één-dags-kuikens en deze groeiachterstand veroorzaken, zoals respiratoire verschijnselen en een verhoogde susceptibiliteit voor secundaire bacteriële infecties. De mate van groeiachterstand is echter slecht te kwantificeren maar wordt wel substantieel in het veld gezien wat blijkt uit het preventief gebruik van antibiotica voor het couperen van de bijwerkingen, terwijl dat volledig tegenstrijdig is met het huidige antibioticabeleid. Boehringer Ingelheim wil daarom een vaccin ontwikkelen dat minder bijwerkingen veroorzaakt in één-dags-kuikens en voor dat doel is gekozen voor een temperature sensitive(ts) NDV. Het ts concept is wijdverbreid geaccepteerd bij het ontwikkelen van respiratoir toegediende levende vaccins, zoals tegen mycoplasma en aviaire influenza, omdat deze vaccins na toediening in de gastheer alleen repliceren in het perifere respiratoire epitheel zodat wel een goede interactie met het immuunsysteem zal plaats vinden maar het risico op gegeneraliseerde infecties afneemt. Daarmee is de mate van vermindering van bijwerkingen, die haalbaar is met dit concept groot. Het ontwikkelen van een ts vaccin voor één-dags-kuikens heeft daarom niet alleen een economische impact door de reductie van bijwerkingen, en daarmee groeiachterstand, maar ook daarmee samenhangend de afname van het gebruik van antibiotica.

Vraag: Tot slot heeft u aangegeven pas te starten met dierproef 3.4.4.3 indien gebleken is dat het vaccin veilig kan worden toegediend. Om, in het kader van vermindering, inzicht te krijgen in uw strategie en het tot stand komen van het benodigd aantal dieren, wordt u verzocht toe te lichten wanneer u een vaccin als veilig genoeg beschouwd om te kunnen starten met dierproef 3.4.4.3.

Antwoord: De veiligheid van de vaccinkandidaten wordt beoordeeld aan de hand van het optreden van klinische symptomen, groeivertraging, en de reductie van ciliaire activiteit in de trachea na toediening. Deze parameters worden vergeleken met dieren die een commercieel vaccin krijgen toegediend. Elke vermindering van bijwerkingen leidt tot verbetering van het welzijn van dieren in de praktijk en daarmee is het verantwoord om dierproef 3.4.4.3 op te starten als sprake is van enige reductie.

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,



april 2015



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
- 1.3 Vul de titel van het project in. Testen van werkzaamheid, veiligheid, en zuiverheid van pluimvee-vaccins en vaccin-kandidaten (201501).

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

Pluimveeziekten bij leg-, mest- en reproductiekippen kunnen slechts door vaccinatie voldoende bestreden worden, en zijn in sommige gevallen zelfs wettelijk verplicht gesteld zoals vaccinatie tegen de ziekte van Marek en tegen de ziekte van Newcastle. Eenmalig vaccineren met een levend of geïnactiveerd vaccin is echter vaak onvoldoende om gedurende de hele opfokperiode voldoende bescherming te bieden. Onder andere het ontwikkelen van combinatievaccins kan het aantal vaccinaties beperken. De werkzaamheid van bestaande enkelvoudige en meervoudige vaccins kan echter onvoldoende worden door genetische variatie van het virus, en in mindere mate van de bacterie. Daarnaast blijkt in praktijk dat werkzame vaccins soms veel bijwerkingen geven. Het ontwikkelen van pluimveevaccins blijft daarmee een onderzoeksgebied dat niet alleen een groot economisch belang heeft maar juist ook een dierwelzijnsbelang. De ontwikkeling van een vaccin vindt tot bepaalde hoogte in vitro plaats, echter de daadwerkelijke werking van het vaccin kan slechts in vivo worden onderzocht. Verder zijn bij de registratie van nieuwe vaccins en na produceren van bestaande vaccins verschillende wettelijk voorgeschreven dierstudies nodig welke staan beschreven in de verschillende monografieën van de Europese Farmacopoea.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

De hoofddoelstelling van het project is het ontwikkelen van vaccins tegen pluimveeziekten welke veilig en werkzaam zijn. Het ontwikkelen van vaccins is een langdurig proces. Met verschillende studies in vitro wordt een Proof of Mechanism en een Proof of Principle aangetoond, alvorens een nieuw product te testen in vivo. Alle producten die beschreven staan in de verschillende dierproeven lijken in vitro veelbelovend te zijn en daarom is de haalbaarheid van de geformuleerde doelstelling groot.

3.3 Belang

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

Pluimvee vaccins zijn nodig om de pluimveeziektes te bestrijden. Nieuwe vaccinkandidaten worden gezocht om aan de vraag vanuit het veld naar veiligere, welzijnsverbeterende en beter werkzame vaccins te kunnen blijven voldoen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Vaccinkandidaten worden getest in vitro voordat deze in vivo worden ingezet in een dierproef. Bestaande vaccins worden volgens wettelijke bepaling getest.

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

In veiligheid-studies en zuiverheid-studies worden vaccins (en vaccinkandidaten) volgens normale of meervoudige dosering toegediend. In werkzaamheid-studies worden gevaccineerde dieren gechallenged met het pathogeen waarmee het vaccin is geformuleerd.

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

De hoofddoelstelling van het project is het bepalen van de werkzaamheid en veiligheid van pluimveevaccins en pluimveevaccinkandidaten. De ontwikkeling van vaccins gaat via een Proof of Mechanism (POM) dat betrekking heeft op de vroegste ontwikkelfase waarin wordt getest of op biochemisch niveau het beoogde resultaat wordt bereikt. Vervolgens wordt via een Proof of Principle (POP) en een Proof of Concept (POC) het effect geëvalueerd, waarna pas na voldoende resultaat het definitieve bewijs in een dierproef zal worden onderzocht.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	15-003 Testing the in vivo replication of recHVT candidate vector constructs
2	15-004 Testing of NDV MLV vaccine candidates for clinical safety
3	15-009 Testing the efficacy of tsNDV against a velogenic NDV challenge
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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operation bv
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------|
| 3.4.4.1. | toegepast onderzoek |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het vaccineren van kippen op 1-dag-leeftijd, met een HVT die een additioneel antigeen tot expressie kan brengen is succesvol gebleken in het beheersen van IBD, ND en ziekte van Marek. Tot nu toe is er echter geen recombinant HVT vaccin beschikbaar die meerdere antigenen tot expressie kan brengen. De ontwikkeling van een bovenstaand vaccin is alleen mogelijk wanneer naast de resultaten van in vitro testen, ook getest wordt dat HVT repliceert in vivo. Voor dit doel worden tot 20 recombinant HVT constructen getest in 1-dag-oude SPF kippen waarna virus replicatie wordt getest in verschillende weefsels op 7, 14, en 21 dagen postvaccinatie. Voor het bepalen van de basale waarden van de verschillende parameters is een positief controle groep met dieren die worden gevaccineerd met een wildtype rechVT, en eenmalig een negatief controle groep met dieren die onbehandeld blijven benodigd.

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.

Tien één-dag-oude SPF kippen per groep worden subcutaan in de nek gevaccineerd met 0.2ml van één van de 20 recombinant HVT vaccin kandidaten. Op 7 en 14 dagen post vaccinatie wordt van alle kippen 5 tot 10 veren afgenomen. Op 14 dagen post vaccinatie wordt per groep van 10 dieren, 5 dieren maximaal bloed afgenomen via hartpunctie onder anesthesie. Direct na bloedafname worden de dieren geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie. Op 21 dagen post vaccinatie wordt van de resterende dieren 5 tot 10 veren afgenomen, en maximaal bloed afgenomen via hartpunctie onder anesthesie. Na bloedafname worden de dieren geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie.

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

De experimentele unit bestaat, vanwege 2 monsternamen momenten, uit 5 dieren. Per experimentele unit zijn minstens 3 dieren met een respons benodigd om conclusies te kunnen trekken uit de resultaten. Rekening houdend met één non-responder en één overleden dier per unit rechtvaardigt het aantal van 5 dieren per unit, en dus 10 dieren per groep.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) ter voorkomen van interferentie met MDA; 260 dieren totaal opgesplitst in:

5 sessies met per sessie 1 groep van 10 positief controle dieren;

1 sessie met 1 groep van 10 negatief controle dieren;

5 sessies met per sessie 4 groepen van 10 rechVT behandelde dieren van 1-dag leeftijd.

Duur studie tot 21 dagen leeftijd.

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.

Na positief resultaat in vitro moet in vivo worden getest of de kandidaten repliceren in de verschillende weefsels. De experimentele unit bestaat, vanwege 2

monsternamen momenten, uit 5 dieren. Per experimentele unit zijn minstens 3 dieren met een respons benodigd om conclusies te kunnen trekken uit de resultaten. Rekening houdend met één non-responder en één overleden dier in totaal (als gevolg van normale uitval, echter onbekend in welke groep), rechtvaardigt het aantal van 5 dieren per unit, en dus 10 dieren per groep. Door het combineren van 4 verschillende rechVT kandidaten per sessie is het aantal positief controle groepen gereduceerd. De negatief controle groep wordt slechts in één sessie toegevoegd (indien de flock van moederdieren niet veranderd). Door het aantal rechVT kandidaten op te splitsen in 4 kandidaten per sessie, wordt extra keuzemomenten toegevoegd en kan bij een positief resultaat de volgende sessie of sessies worden geannuleerd. De kip is het doeldier en kan daardoor niet worden vervangen door een andere diersoort.

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.

De kans op pijn, lijden of angst is verwaarloosbaar klein. Dieren worden in een isolator op onderdruk gehuisvest waardoor de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum is beperkt.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het testen van nieuwe constructs voor het ontwikkelen van nieuwe vaccins. De dierproef is niet wettelijk verplicht en betreft een nieuwe aanvraag.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags/pootring; fixatie voor toediening vaccin; toediening vaccin subcutaan op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname veren; 1 of 2 maal afname 5 – 10 veren; beperking bewegingsruimte door huisvesting isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

zie boven

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

Verrijkingsmateriaal in de vorm van zitstokken wordt aangeboden.

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.

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

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.

licht ongerief

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Van alle dieren wordt maximaal bloed afgenomen onder anaesthesie, en daarna geëuthanaseerd zodat sectie kan worden uitgevoerd.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- 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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------|
| 3.4.4.2 | toegepast onderzoek |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Newcastle disease (ND) is een zeer besmettelijke pluimveeziekte met een grote economische impact. Stringente hygiënische maatregelen alleen zijn niet voldoende om uitbraken te voorkomen zodat ND alleen met behulp van vaccinatie kan worden bestreden. De beschikbare ND virus MLV's tonen echter verschillende mate van attenuatie wat zich uit in klinische verschijnselen in één-dag-oude kuikens. Sommige vaccins, zoals Volvac, veroorzaken veel verschijnselen in één-dag-oude broilers. Om deze reden is het noodzakelijk om een vaccin te ontwikkelen dat minder bijwerkingen geeft in deze dieren. Voor dit doel zijn twee temperature-sensitive (ts) vaccin kandidaten gebaseerd op de ND virus stam LaSota geselecteerd die repliceren op het perifere epitheel in plaats van in de trachea, longen en luchtzakken. Om te testen of deze vaccin-kandidaten minder bijwerkingen veroorzaken worden per vaccin 30 commerciële

broilers op één dag leeftijd gevaccineerd met ts-NDV C1 of C2. Ter vergelijking worden evenveel broilers gevaccineerd volgens bijsluiter met Volvac ND MLV, of Clone 30, dat fungeert als benchmark. Een vijfde groep van 40 commerciële broilers wordt niet gevaccineerd maar fungeert als negatief controle groep. Van 10 dieren van de negatieve controle groep wordt op één dag leeftijd bloed afgenomen door middel van decapitatie. Op 8, 15, 22, en 29 dagen leeftijd worden alle dieren gewogen. Op 8 dagen en op 29 dagen leeftijd wordt van elke groep 5 dieren geëuthanaseerd ter beoordeling van ciliostasis. Op 15, 22, en 29 dagen leeftijd wordt van alle dieren bloed afgenomen. Op 29 dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd. De primaire uitkomstparameter zijn de klinische verschijnselen, ciliostasis en verschillen in lichaamsgewicht, secundair serologie.

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.

In totaal worden 160 dieren ingezet in de dierproef. Op de dag van uitkomst worden 120 van de 160 broilers oculair gevaccineerd met 0.03ml van één van de vier vaccins. Van de overige 40 dieren wordt van 10 dieren bloed afgenomen door middel van decapitatie. Alle dieren worden gewogen op 8, 15, 22, en 29 dagen leeftijd. Op 15, 22, en 29 dagen leeftijd wordt van alle dieren 1 - 2ml bloed afgenomen. Op 8 dagen en op 29 dagen leeftijd wordt van elke groep 5 dieren geëuthanaseerd. Op 29 dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd.

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

De spreiding in gewicht tussen broilers van dezelfde leeftijd (met behulp van de variantie van de resultaten van studie 14-048 en relatieve delta van 10%; minimaal 21 dieren per groep), het op SD7 offeren van 5 dieren per groep voor ciliostasis, en het minimaal benodigde aantal samples voor een statistisch te verantwoorden resultaat bepaald door de ELISA (minimaal 23 dieren per groep) verantwoordt, rekening houdend met uitval) het aantal van 30 dieren per groep.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; commerciële broilers vanwege doeltype; 160 dieren totaal opgesplitst in:

2x30 dieren gevaccineerd met tsNDV C1 of C2;

1x30 dieren gevaccineerd met Volvac ND MLV (positief controle groep);

1x30 dieren gevaccineerd met een commercieel vaccin (positief controle groep);

1x40 dieren ongevaccineerd (negatief controle groep).

Duur studie tot 29 dagen leeftijd.

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.

Na positief resultaat in vitro moet in vivo de veiligheid van het ontwikkelde vaccin worden getest. Met behulp van statistische analyse is de groepsgrootte bepaald zodat de resultaten een statistisch verschil kunnen aantonen tussen de verschillende groepen. De spreiding in gewicht tussen broilers van dezelfde leeftijd (met behulp van de variantie van de resultaten van studie 14-048 en relatieve delta van 10%; minimaal 21 dieren per groep), het op SD7 offeren van 5 dieren per groep voor ciliostasis, en het minimaal benodigde aantal samples voor een statistisch te verantwoorden resultaat bepaald door de ELISA (minimaal 23 dieren per groep) verantwoordt, rekening houdend met normale uitval, het aantal van 30 dieren per groep. De kip is het doeldier en kan daardoor niet worden vervangen door een andere diersoort.

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.

Niet van toepassing want geen aanleiding.

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.

De dierproef is nodig voor het testen van nieuwe vaccinkandidaten voor het ontwikkelen van nieuwe vaccins. De dierproef is niet wettelijk verplicht en de aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags/poottring; fixatie voor toediening vaccin (120 dieren); toediening vaccin (120 dieren) oculair op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname bloed (10 dieren via decapitatie, 115 dieren driemaal, 25 dieren tweemaal); afname bloed; fixatie voor opnemen lichaamsgewicht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

Geen maatregelen nodig.

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.

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

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.
licht ongerief

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Dieren worden aangeboden voor sectie of kunnen aan het einde van de studie niet meer hergebruikt worden.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- 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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 22400
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------|
| 3.4.4.3 | toegepast onderzoek |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Newcastle disease (ND) is een zeer besmettelijke pluimveeziekte met een grote economische impact. Stringente hygiënische maatregelen alleen zijn niet voldoende om uitbraken te voorkomen zodat ND alleen met behulp van vaccinatie kan worden bestreden. De kans bestaat echter dat het RNA virus genetisch kan veranderen in een ander serotype. De beschikbare ND virus MLV's tonen verschillende mate van attenuatie wat zich uit in klinische verschijnselen in één-dag-oude kuikens. In deze dierproef worden twee temperature-sensitive (ts) vaccin kandidaten gebaseerd op de ND virus stam LaSota getest op effectiviteit wat betreft het induceren van bescherming in SPF legkippen volgens de EP monografie 450. In totaal worden 3 groepen van 20 SPF-legkippen gevaccineerd met ts-NDv C1, C2, of een commercieel verkrijgbaar vaccin, en vervolgens gechallenged met NDv Herts. Een vierde groep van 10 SPF-leghennen wordt niet

gevaccineerd maar als negatief controle groep alleen gechallenged. De primaire uitkomstparameter zijn de klinische verschijnselen, secundair serologie. 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.

In totaal worden 75 dieren ingezet in de dierproef. Op de dag van uitkomst worden 60 van de 75 leghennen oculair gevaccineerd met 0.03ml van één van de drie vaccins. Van 5 dieren wordt via decapitatie bloed afgenomen. Van alle dieren wordt op 3 weken leeftijd bloed afgenomen en vervolgens IM gechallenged met 105 ELD50 NDv Herts in 0.1ml. Tot twee weken post-challenge worden de dieren dagelijks klinische geïnspecteerd en op 5 weken leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. Het aantal dieren is gebaseerd op EP monografie 450. De groep dieren gevaccineerd met het commerciële vaccin wordt ingezet als positieve controle groep.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) ter voorkomen van interferentie met MDA; 75 dieren totaal opgesplitst in:

2x20 dieren gevaccineerd met tsNDv C1 of C2;

1x20 dieren gevaccineerd met een commercieel vaccin (positief controle groep);

1x10 dieren ongevaccineerd gechallenged (negatieve controle groep);

1x5 dieren ongevaccineerd voor bloedafname SD1

Duur studie tot 35 dagen leeftijd.

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.

Na positief resultaat in vitro moet in vivo de werkzaamheid van het ontwikkelde vaccin worden getest. Het aantal dieren per groep is gebaseerd op EP monografie 450. De groep dieren gevaccineerd met het commerciële vaccin wordt ingezet als positieve controle groep. De kip is het doeldier en kan daardoor niet worden vervangen door een andere diersoort.

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.

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

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.

De dierproef is nodig voor het testen van nieuwe vaccinkandidaten voor het ontwikkelen van nieuwe vaccins. De dierproef is niet wettelijk verplicht en de aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Niet verenigbaar met de proef.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags/pootring; fixatie voor toediening vaccin (60 dieren); toediening vaccin (60 dieren) oculair op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname bloed (10 dieren tweemaal, 60 dieren eenmaal); afname bloed; fixatie voor toediening challenge IM; challenge-periode met kans op klinische symptomen en sterfte; beperking bewegingsruimte door huisvesting isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

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.

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

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

(10 van 75) 13%

K. Classificatie van ongerief

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

De negatieve controle dieren (10) zullen ernstig ongerief ondergaan en hoogstwaarschijnlijk ten gevolge van de challenge sterven. De dieren gevaccineerd

met het commerciële vaccin zullen matig ongerief ondergaan.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Dieren kunnen niet worden hergebruikt.

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv

J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp
Nederland

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl

T 0900-2800028 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD22400201568

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 13 mei 2015

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer [REDACTED]

Op 26 maart 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Testen van werkzaamheid, veiligheid en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)" met aanvraagnummer AVD22400201568. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 01 april 2015 en 23 april 2015 heeft u uw aanvraag aangevuld op basis van door het secretariaat van de CCD gestelde vragen.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De CCD heeft een extra voorwaarde toegevoegd. Deze voorwaarde houdt in dat dierproef 3.4.4.3 alleen mag worden uitgevoerd indien de in 3.4.4.2 geteste kandidaat vaccins veilig zijn. De criteria hiervoor dienen voor aanvang van het project samen met de IvD te worden vastgesteld. Deze voorwaarde is toegevoegd om onnodig lijden van dieren te voorkomen.

U kunt met uw project "Testen van werkzaamheid, veiligheid en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)" starten. De vergunning wordt afgegeven van 15 mei 2015 tot en met 1 mei 2020.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1d en lid 3 van de Wet op de dierproeven. Meer informatie over de eisen bij een beoordeling achteraf vindt u in de bijlage.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Datum
13 mei 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD22400201568

Bezwaar

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

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

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

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

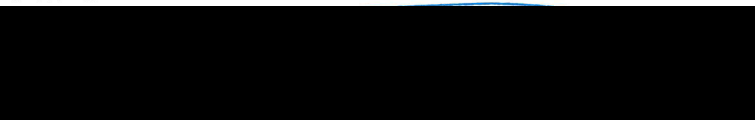
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

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

Bijlagen

- Vergunning

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
Adres: J.C. van Houtenlaan 36
Postcode en woonplaats: 1381 CP Weesp
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 15 mei 2015 tot en met 1 mei 2020, voor het project "Testen van werkzaamheid, veiligheid en zuiverheid van pluimvee-vaccins (kandidaten)" met aanvraagnummer 22400201568, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 30 maart 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 26 maart 2015, en aangepast op 01 april 2015 na vragen van de CCD;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 26 maart 2015, en aangepast op 01 april 2015 na vragen van de CCD;
 - c. Advies van dierexperimentencommissie, ontvangen op 26 maart 2015.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Voorwaarden
Testing the in vivo replication of rechVT candidate vector constructs	Kip (eigen fok)	260	Licht	
Testing of NDV MLV vaccine candidates for clinical safety	Kip (commerciële broilers)	160	Licht	
Testing the efficacy of tsNDv against a velogenic NDv challenge	Kip (eigen fok)	75	Matig/Ernstig	Mag alleen worden uitgevoerd indien de in 3.4.4.2 geteste kandidaat vaccins veilig zijn.

Beoordeling achteraf

Uiterlijk 3 maanden na afloop van het project dient aan de CCD te worden gerapporteerd:

- a. of de doelstellingen van het project werden bereikt;
- b. de schade die de dieren hebben ondervonden, met inbegrip van de gebruikte aantallen en soorten proefdieren en de ernst van de dierproeven; en
- c. eventuele elementen die kunnen bijdragen tot het verder in praktijk brengen van artikel 10.

Extra voorwaarden

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

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat dierproef 3.4.4.3 alleen mag worden uitgevoerd indien de in 3.4.4.2 geteste kandidaat vaccins veilig zijn. De criteria hiervoor dienen voor aanvang van het project samen met de IvD te worden vastgesteld.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden. In dit project worden dierproeven toegepast waarbij die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van een beoordeling achteraf.

Deze beoordeling zal uiterlijk augustus 2020 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst van lijden van de proevendieren conform de vergunning waren.

