

<b>Inventaris Wob-verzoek W17-18</b>										
			<b>wordt verstrekt</b>				<b>weigeringsgronden</b>			
<b>nr.</b>	<b>document NTS 2015158</b>	<b>reeds openbaar</b>	<b>niet</b>	<b>geheel</b>	<b>deels</b>	<b>10.1.c</b>	<b>10.2.e</b>	<b>10.2.g</b>	<b>11.1</b>	
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	Projectvoorstel			x						
3	Niet-technische samenvatting	x								
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1			x						
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x						
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3			x						
7	DEC-advies				x		x	x		
8	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
9	Advies CCD		x						x	
10	Beschikking en vergunning				x		x	x		

<b>Inventaris Wob-verzoek W17-18</b>										
			<b>wordt verstrekt</b>				<b>weigeringsgronden</b>			
<b>nr.</b>	<b>document NTS 2015158</b>	<b>reeds openbaar</b>	<b>niet</b>	<b>geheel</b>	<b>deels</b>	<b>10.1.c</b>	<b>10.2.e</b>	<b>10.2.g</b>	<b>11.1</b>	
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	Projectvoorstel			x						
3	Niet-technische samenvatting	x								
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1			x						
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x						
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3			x						
7	DEC-advies				x		x	x		
8	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
9	Advies CCD		x						x	
10	Beschikking en vergunning				x		x	x		



## 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](http://www.zbo-ccd.nl) of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 22400 <input type="checkbox"/> 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	55530133
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan 36
		Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)
		Postcode en plaats	1381CP Weesp
		IBAN	NL52DEUT0265175240
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO
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 Investigations Group
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

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

## 2 Over uw aanvraag

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

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- |            |              |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 8 - 2015 |
| Einddatum  | 1 - 8 - 2020 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Ontwikkeling pluimvee-vaccins
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Ontwikkeling pluimvee-vaccins
- 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 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 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Weesp

Datum

2 - 7 - 2015

Handteken



## 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](http://www.zbo-ccd.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

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

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de 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 zoals ziekte van Marek, Infectieuze Bronchitis, Newcastle Disease, en infectieuze Coryza, bij leg-, mest-, en reproductiekippen, hebben een grote economisch impact door gemaakte kosten bij vaccinatie en bestrijding bij uitbraken. Slechts door vaccinatie kunnen deze ziektes 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, zoals respiratoire verschijnselen welke een groeiachterstand kunnen veroorzaken en als gevolg daarvan 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 niet alleen blijkt uit het feit dat standaard tegen de diverse pluimveeziekten wordt gevaccineerd als ook uit het preventief gebruik van antibiotica voor het couperen van de bijwerkingen, terwijl dat volledig tegenstrijdig is met het huidige antibioticabeleid. 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. Voor pluimveeziektes die niet staan beschreven in de Europese Farmacopoea, zoals Infectieuze Coryza, is het uit proefdierkundig oogpunt gewenst alleen diermodellen te gebruiken die geschikt blijken te zijn voor het beoogde doel (in het kader van Verfijning). Voor de ontwikkeling van een vaccin ter bestrijding van Infectieuze Coryza zal daarom eerst een valide challenge-model moeten worden ontwikkeld voordat de werkzaamheid van potentiële vaccinkandidaten kan worden getest.

### 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. Indien nog geen geschikte in vivo diermodellen bestaan worden deze ontwikkeld. 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 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	15-018 Testing the efficacy and safety of an recIBv vaccin candidate
2	15-019 Testing safety of a tsNDv vaccin in SPF birds
3	15-020 Virulence testing of APG
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](http://www.zbo-ccd.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

#### 1 Algemene gegevens

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

[15-018] Infectieuze Bronchitis (IB) is een zeer besmettelijke respiratoire pluimveeziekte met een grote economische impact voor de commerciële pluimveehouderij. Stringente hygiënische maatregelen alleen zijn niet voldoende om uitbraken te voorkomen zodat IB alleen met behulp van vaccinatie met levende en geïnactiveerde vaccins kan worden bestreden. Er bestaat echter een kans dat het RNA virus muteert en gevaccineerde dieren niet zijn beschermd. Verder veroorzaken sommige commercieel verkrijgbare vaccins klinische symptomen en daardoor groeiachterstand wanneer toegepast in dieren jonger dan 3-weken-leeftijd. Het welzijn van de dieren wordt aangetast door de bijwerkingen die 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 niet alleen blijkt uit het feit dat standaard tegen Infectieuze Bronchitis wordt gevaccineerd als ook uit het preventief gebruik van antibiotica voor het couperen van de bijwerkingen, terwijl dat volledig tegenstrijdig is met het huidige antibioticabeleid. De noodzaak om betere en veiligere vaccins, met minder bijwerkingen, te ontwikkelen blijft daardoor bestaan. In deze dierproef worden recombinante IBvirus vaccin kandidaten getest in één-dag-oude SPF kippen op veiligheid en werkzaamheid.

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 105 dieren ingezet in de dierproef verdeeld over 8 groepen. Op de dag van uitkomst worden 75 van de 105 leghennen oculair gevaccineerd met 0.1ml van één van de 3 vaccin kandidaten of twee referentie vaccins. Groep 6 (15 dieren) zal alleen worden gechallenged als positieve controle en groep 7 (10 dieren) zal fungeren als negatieve controle en krijgt geen toedieningen. Van 5 van de 105 dieren (groep 8) wordt op één-dag-leeftijd via decapitatie bloed afgenomen. Zeven dagen na vaccinatie wordt van groep 1 - 6 vijf dieren geëuthanaseerd waarna de ciliaire activiteit in de trachea wordt bepaald. Op 20-dagen leeftijd wordt van alle overgebleven dieren 1-2ml bloed afgenomen. Op drie weken leeftijd worden 6 groepen oculair gechallenged met  $10^3$  EID50 IBV M41 in 0.1ml. Zeven dagen na challenge worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd waarna de ciliaire activiteit in de trachea wordt bepaald, en de nieren histologisch worden beoordeeld.

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 de Europese Farmacopeia 442 waar is voorgeschreven dat op dag 4, 7, en 10 bij vijf dieren de veiligheid van het vaccin moet worden beoordeeld. Data verkregen uit eerdere studies laat echter zien dat de grootste afname van ciliaire activiteit op dag 7 kan worden verwacht waarop gekozen is om alleen op dag 7 bij vijf dieren de ciliaire activiteit te beoordelen omdat de opzet van de studie het beoordelen van vaccin kandidaten is. De proefopzet voor het bepalen van de werkzaamheid is eveneens volgens de Europese Farmacopeia echter is gekozen om slechts 10 dieren te gebruiken in plaats van 20 wederom omdat het hier een screening van vaccin kandidaten betreft.

### **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; 105 dieren totaal opgesplitst in:

5x15 dieren gevaccineerd;

1x15 dieren ongevaccineerd gechallenged (positieve controle groep);

1x10 dieren ongevaccineerd niet gechallenged (negatieve controle groep);

1x5 dieren ongevaccineerd voor bloedafname SD1

Duur studie tot 28 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.

Het aantal dieren is gebaseerd op de Europese Farmacopeia 442 waar is voorgeschreven dat op dag 4, 7, en 10 bij vijf dieren de veiligheid van het vaccin moet worden beoordeeld. Data verkregen uit eerdere studies laat echter zien dat de grootste afname van ciliaire activiteit op dag 7 kan worden verwacht waarop gekozen is om alleen op dag 7 bij vijf dieren de ciliaire activiteit te beoordelen omdat de opzet van de studie het beoordelen van vaccin kandidaten is. De proefopzet voor het bepalen van de werkzaamheid is eveneens volgens de Europese Farmacopeia echter is gekozen om slechts 10 dieren te gebruiken in plaats van 20 wederom omdat het hier een screening van vaccin kandidaten betreft.

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 klinisch 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 die niet eerder getest zijn. 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; fixatie voor toediening vaccin (75 dieren); toediening vaccin (75 dieren) oculair op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname bloed (5 dieren via decapitatie; 65 dieren eenmaal via afname uit de vleugel); afname bloed bij 65 dieren; fixatie voor toediening challenge oculair (60 dieren); challenge-periode met kans op lichte klinische symptomen; 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.

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.

De positief controle dieren zullen ongevaccineerd worden gechallenged en lichte respiratoire verschijnselen kunnen vertonen en matig ongerief ondergaan. Sterfte wordt niet verwacht. De dieren gevaccineerd met de verschillende vaccins kunnen licht 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 want worden aangeboden voor sectie.

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](http://www.zbo-ccd.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

#### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer                           | Type dierproef                                   |
|--------------------------------------|--|
| <input type="text" value="3.4.4.2"/> | <input type="text" value="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.

[15-019] 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 levend ND virus vaccins tonen echter verschillende mate van attenuatie wat zich uit in klinische verschijnselen in één-dag-oude kuikens. 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 wordt de veiligheid na toediening in één-dags-SPF kuikens beoordeeld volgens Europese Farmacopeia 450 onder GLP.



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 35 SPF-kippen ingezet in de dierproef. Op de dag van uitkomst worden 30 van de 35 SPF-kippen oculair gevaccineerd met 0.03ml van één van de twee vaccins of met steriel water. Van de overige 5 dieren wordt bloed afgenomen door middel van decapitatie. Tot twee weken post vaccinatie worden alle gevaccineerde dieren dagelijks beoordeeld voor klinische symptomen van ND. Op 14-dagen leeftijd wordt van deze dieren bloed afgenomen en geëuthanaseerd. Op dag van vaccinatie en dag van euthanasie worden de gevaccineerde dieren gewogen.

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

Het aantal dieren is volgens Europese Farmacopeia monografie 450

### **B. De dieren**

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

Kip is het doeldier; SPF-kippen volgens Europese Farmacopeia; 35 dieren totaal opgesplitst in:

2x10 dieren gevaccineerd met tsNDv C9 of C26;

1x10 dieren gevaccineerd met steriel water voor injectie;

1x5 dieren voor bloedafname op dag van vaccinatie.

Duur studie tot 14 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 aantallen zijn gebaseerd op de monografie van de Europese Farmacopeia.

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 die niet eerder getest zijn. De dierproef is wettelijk verplicht en wordt volgens GLP uitgevoerd. 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/pootring; fixatie voor toediening vaccin of water (30 dieren); toediening vaccin of water (30 dieren) oculair op 1-dag leeftijd; fixatie voor afname bloed (5 dieren via decapitatie, 30 dieren eenmaal); afname bloed; tweemaal fixatie voor opnemen lichaamsgewicht; huisvesting in 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.

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 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](http://www.zbo-ccd.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

#### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer                           | Type dierproef                                   |
|--------------------------------------|--|
| <input type="text" value="3.4.4.3"/> | <input type="text" value="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.

[15-020] Infectieuze Coryza (IC) is een bacteriele respiratoire aandoening van pluimvee veroorzaakt door Avibacterium paragallinarum (Apg). Voor infectieuze Coryza zijn in de Europese Farmacopoea geen monografieën beschreven. Uit proefdierkundig oogpunt is het gewenst alleen diermodellen te gebruiken die geschikt blijken te zijn voor het beoogde doel (in het kader van Verfijning). Voor de ontwikkeling van een vaccin ter bestrijding van Infectieuze Coryza zal daarom eerst een valide challenge-model moeten worden ontwikkeld voordat de werkzaamheid van potentiële vaccinkandidaten kan worden getest. De huidige challenge modellen blijken geen reflectie van de werkelijkheid voor wat betreft de mate van infectiositeit en verspreiding van IC die gezien wordt in het veld. Een eerdere dierproef toonde aan dat het groeimedium geen invloed heeft op de infectiositeit van het challengemateriaal en dat eveneens



met intranasale applicatie een infectie kan worden geïnitieerd echter de invloed van microbiota intranasaal/infraorbitaal in dit infectieproces kon door het ontbreken van een negatieve controlegroep niet worden bepaald. Deze dierproef onderzoekt naast de invloed van het serotype op het ontstaan van infectie na intranasale toediening in vergelijking met een controlegroep, eveneens de invloed van verschillende serotypes op mate van infectie. De mate van infectie wordt bepaald aan de hand van de klinische symptomen na challenge, antilichamen in het bloed, isolatie van de bacterie infraorbitaal, en histologie van de long.

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 64 zes-weken-oude SPF-kippen worden ingezet. Op zes-weken-leeftijd wordt van alle dieren 0.5ml bloed afgenomen. Op zes-weken leeftijd krijgen tien SPF-kippen intranasaal 0.2ml groeimedium toegediend en fungeren als negatieve controle (groep1). Twee groepen van 10 SPF dieren (groep 2 en 3) worden intranasaal gechallengeerd met 0.2ml Spross (serotype B1) of O83 (serotype A1). Drie dagen post-challenge wordt van groepen 1, 2, en 3 drie dieren geeuthanaseerd en swabs genomen van de infraorbitale sinus. Deze swabs worden opgelost en per groep worden 10 SPF-dieren intranasaal met 0.4ml van deze oplossing gechallengeerd (groep 4, 5, en 6). Vier dagen post-challenge worden van groepen 1, 2, en 3 drie dieren geeuthanaseerd, swabs genomen van de infraorbitale sinus en longweefsel voor histologie verzameld. Zeven dagen post-challenge worden van groep 1 vier dieren maximaal bloed afgenomen onder anaesthesie en direct daarna geeuthanaseerd, en van groepen 2 en 3 drie dieren geeuthanaseerd, swabs genomen van de infraorbitale sinus en longweefsel voor histologie verzameld. Vier dagen na challenge worden 3 dieren, en zeven dagen na challenge worden 4 dieren van groepen 4, 5, en 6 geeuthanaseerd, swabs genomen van de infraorbitale sinus, en longweefsel voor histologie verzameld. Een-en-dertig dagen na challenge worden van groepen 2 en 3 de laatste drie dieren per groep, en op 28 dagen na challenge van groepen 4, 5, en 6 de laatste drie dieren per groep onder anaesthesie maximaal bloed afgenomen en direct daarna geeuthanaseerd. Alle dieren worden na challenge dagelijks klinisch geïnspecteerd en gescoord op symptomen van IC.

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

Voor groepen 1, 2, en 3 zijn minstens 3 dieren per groep nodig om voldoende challenge materiaal te verkrijgen voor het infecteren van groep 4, 5, en 6. Voor groepen 1 - 6 zijn per monstertmoment 3 tot 4 dieren nodig om voldoende informatie te verkrijgen over kolonisatie van het mucosa door de bacterie. Voor het verkrijgen van voldoende post-serum worden van groepen 2 - 6 drie dieren per groep maximaal bloed afgenomen.

## **B. De dieren**

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

Kip is het doeldier; SPF-kippen; 64 dieren totaal opgesplitst in:

1x10 dieren negatieve controle (groep 1);

2x12 dieren gechallengeerd met Spross of O83 (groep 2 en 3);

3x10 dieren gechallengeerd met materiaal vanuit groep 1, 2, of 3 (groep 4, 5, en 6)

Duur studie van 42-dagen-leeftijd tot 73-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.

Voor groepen 1, 2, en 3 zijn minstens 3 dieren per groep nodig om voldoende challenge materiaal te verkrijgen voor het infecteren van groep 4, 5, en 6. Voor groepen 1 - 6 zijn per monsternmoment 3 tot 4 dieren nodig om voldoende informatie te verkrijgen over kolonisatie van het mucosa door de bacterie. Voor het verkrijgen van voldoende post-serum worden van groepen 2 - 6 drie dieren per groep maximaal bloed afgenomen. Het inzetten van een negatieve controle groep kan informatie opleveren over de invloed van de aanwezige bacterien op het infectieproces.

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 klinisch 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 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/potring; fixatie voor toediening Apg of groeimedium intranasaal; toediening Apg of groeimedium intranasaal op 6-weken-leeftijd; fixatie voor afname bloed op 6-weken-leeftijd; afname bloed; huisvesting in 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.

De serotypes A1 en B1 zijn geen virulente stammen. De dieren zullen klinische verschijnselen van een sinusitis en conjunctivitis vertonen maar sterfte als gevolg van Apg is uitgesloten.

### 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.

matig 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.

Voor het bepalen van kolonisatie van het mucosa wordt de infraorbitale sinus opengemaakt na euthanasie. Verder worden dieren aangeboden voor sectie of maximaal bloedafgenomen onder anaesthesie (en direct daarna geeuthanaseerd)

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  
Nog niet bekend
2. Titel van het project  
Ontwikkeling van pluimvee-vaccins
3. Titel van de NTS  
Ontwikkeling van pluimvee-vaccins
4. Type aanvraag  
Nieuwe projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:  
DEC BIAHO  

6. Adviestraject  
Besproken in vergadering 13-mei-2015 te Weesp
7. Eventueel horen van aanvrager  
Aanvrager is gehoord in de vergadering van 13-mei-2015 te Weesp  
Strekking van de vraag en daaropvolgend aanpassing van de aanvraag.
  - 3.4.4.1  
De commissie overweegt of het zinnig is om bij de 5 dieren die gedood worden voor bloedafname direct na uitkomst ook een ciliostasis test uit te voeren om te zien of de dieren geschikt zijn voor het onderzoek. Zou er al direct na uitkomst schade zijn aan de cilia dan zou het experiment niet zinvol zijn. Dit blijkt op advies van de onderzoeker niet mogelijk omdat bij het doden van de dieren voor bloedafname al teveel schade wordt aangericht aan de luchtpijp. Tevens is geen referentie beschikbaar aan de hand waarvan beoordeeld kan worden of het gevonden beeld normaal is of niet.
  - 3.4.4.2  
De commissie stelt als voorwaarde dat de dierproef alleen kan worden uitgevoerd met constructen die in studie 3.4.4.2 acceptabel zijn gebleken.
  - 3.4.4.3  
De commissie heeft nadere toelichting gevraagd op het specifieke doel van het experiment. Dat blijkt te zijn het ontwikkelen van een challenge model dat gericht is op een praktijk situatie. Dit heeft niet geleid tot aanpassing van de aanvraag.



## B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een wijziging van een verleende vergunning
3. De DEC was competent om hierover te adviseren
4. Met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid was er geen reden om DEC leden uit te sluiten van betrokkenheid bij advisering.

## C. Beoordeling door de DEC (inhoud)

1. De wijzigingen van het project zijn:

uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord

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. De DEC heeft aanvullende voorwaarden gesteld om de haalbaarheid te vergroten bij dierproef 3.4.4.2
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 waarbij is uitgegaan van maximaal te verwachten ongerief.
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 onderbouwd aan de hand van de Europese Farmacopee. 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. 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)

p/a

Postbus 36

1380 AA WEESP



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

www.zbo-ccd.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

**Onze referentie**

Aanvraagnummer

AVD224002015158

**Bijlagen**

2

Datum 02-07-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw ,

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 2 juli 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002015158. 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](http://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:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

### **Gegevens aanvrager**

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 22400

Naam instelling of organisatie: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV (BIAHO)

KvK-nummer: 55530133

Postbus: 36

Postcode en plaats: 1380 AA WEESP

IBAN: NL52DEUT0265175240

Tenaamstelling van het rekeningnummer: Boehringer Ingelheim AHO

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]

Functie: [REDACTED]

Afdeling: Animal Investigations Group

Telefoonnummer: [REDACTED]

E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens gemachtigde

Postbus: 36  
Postcode en plaats: 1380 AA WEESP  
Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Nee

**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 augustus 2015  
Geplande einddatum: 1 augustus 2020  
Titel project: Ontwikkeling pluimvee-vaccins  
Titel niet-technische samenvatting: Ontwikkeling pluimvee-vaccins  
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:  Melding Machtiging  
 DEC-advies

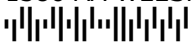
**Ondertekening**

Naam: [REDACTED]  
Functie: [REDACTED]  
Plaats: Weesp  
Datum: 2 juli 2015





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV  
(BIAHO)  
p/a  
Postbus 36  
1380 AA WEESP  


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

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD224002015158  
**Bijlagen**  
2

Datum 02-07-2015  
Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Factuur**

Factuurdatum: 2 juli 2015  
Vervaldatum: 1 augustus 2015  
Factuurnummer: 201570158

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002015158	€ 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.



## Centrale Commissie Dierproeven

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

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD224002015158  
**Uw referentie**

Datum 22-07-2015  
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

**Bijlagen**  
1

Geachte [redacted]

Op 02 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Ontwikkeling pluimvee-vaccins" met aanvraagnummer AVD224002015158. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

### Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna de wet), conform de aangevraagde periode van 01 augustus 2015 tot 01 augustus 2020. Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. U kunt met uw project "Ontwikkeling pluimvee-vaccins" starten.

### Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BI Weesp gevoegd d.d. 13 mei 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons niet volledig vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. De CCD is namelijk van mening dat de criteria voor de selectie van de kandidaat vaccins voor dierproef 3.4.4.1 niet voldoende zijn beschreven. 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. Wij nemen de rest van het advies van de commissie over, inclusief de door de DEC voorgestelde voorwaarde dat dierproef 3.4.4.2 uit de huidige aanvraag mag alleen worden uitgevoerd met constructen die acceptabel zijn gebleken in dierproef 3.4.4.2 van aanvraag AVD22400201568 waarvoor op 13 mei 2015 een vergunning is afgegeven. 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. Het DEC advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

### Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen. Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

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

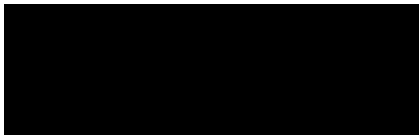
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

**Meer informatie**

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

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:



mr. drs. H.M. van der Gaag-Halbertsma  
plv 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 01 augustus 2015 tot 01 augustus 2020, voor het project "Ontwikkeling pluimvee-vaccins" met aanvraagnummer AVD224002015158, gebaseerd op het advies van Dierexperimentencommissie DEC BI Weesp.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 02 juli 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 02 juli 2015;
  - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 02 juli 2015;
  - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 02 juli 2015 en brief van de Dierexperimentencommissie, ontvangen op 02 juli 2015.

### Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Testing the efficacy and safety of an recIBv vaccine candidate	Kip (SPF)	105	Licht:85.5% Matig: 14,5%
Testing safety of a tsNDv vaccine in SPF Birds	Kip (SPF)	35	Licht
Virulence testing of APG	Kip (SPF)	64	Matig

### Voorwaarden

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

- 1) De aanvrager dient voor aanvang van het project in overleg met de IvD de criteria voor de selectie van de kandidaat vaccins voor dierproef 3.4.4.1 vast te stellen.
- 2) Dierproef 3.4.4.2 mag alleen worden uitgevoerd met constructen die acceptabel zijn gebleken in dierproef 3.4.4.2 van aanvraag AVD22400201568 waarvoor op 13 mei 2015 een vergunning is afgegeven. 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 blijvende schade

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

Uit artikel 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.



Inventaris Wob-verzoek W17-18										
		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS 2015190	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1	
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	Projectvoorstel			x						
3	Niet-technische samenvatting	x								
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1			x						
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x						
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3			x						
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4			x						
8	Bijlage beschrijving dierproeven 5			x						
9	DEC-advies				x		x	x		
10	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
11	Advies CCD		x						x	
12	Beschikking en vergunning				x		x	x		



## 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](http://www.zbo-ccd.nl) of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 22400 <input type="checkbox"/> 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 KvK-nummer 55530133
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer J.C. van Houtenlaan 36 Postbus postbus 36 (1380AA Weesp) Postcode en plaats 1381CP Weesp IBAN NL52DEUT0265175240 Tenaamstelling van het rekeningnummer Boehringer Ingelheim AHO
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Animal Investigations Group Telefoonnummer E-mailadres
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer E-mailadres

 Dhr.  Mw. Dhr.  Mw.

- 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  Dhr.  Mw.
- Functie
- Afdeling
- Telefoonnummer
- E-mailadres
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > *Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

## 2 Over uw aanvraag

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

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 10 - 2015
- Einddatum 1 - 10 - 2020
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee
- 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

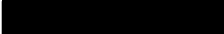
- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?  Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741 Lege  
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  
 Via een eenmalige incasso  
 Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij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

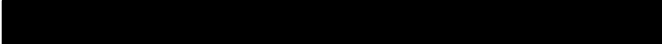
## 5 Checklist bijlagen

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

## 6 Ondertekening

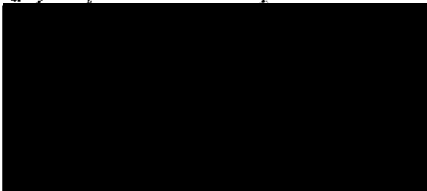
- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie  
 Dierproeven  
 Postbus 20401  
 2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende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

Naam 

Functie 

Plaats Weesp

Datum 23 - juli - 2015

Handtekening 



## Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproever 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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul de titel van het project in. **Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in 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
  - 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.

**De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve vaccinatie en economische schade**

**bij uitbraken. De ziekte van Marek komt wereldwijd voor en ondanks vaccinatie treden er geregeld uitbraken op in gevaccineerde koppels. Het virus is zeer besmettelijk en jonge kuikens zijn zeer gevoelig voor infectie. Ondanks dat dieren vanaf 16 weken resistent zijn blijven reeds geïnfecteerde dieren levenslang virus uitscheiden. Behandeling van de ziekte is niet mogelijk en bestrijding is gericht op preventie door middel van vaccinatie van eendagskuikens. Om als farmaceut aan de vraag van het veld naar een volledig vaccinatiepakket te kunnen voldoen is een vaccin tegen de ziekte Marek onmisbaar. Voor dit doel wordt een vaccin ontwikkeld tegen de ziekte van Marek. Verschillende passages van het virus worden hiervoor geproduceerd waarna getest moet worden of het virus voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend maar nog voldoende in staat is om na toediening een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn.**

### **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 algemene doelstelling is het ontwikkelen van een veilig en werkzaam vaccin tegen de ziekte van Marek. Om deze doelstelling te behalen moet een challenge-model worden ontwikkeld, challenge-materiaal voor het testen van de veiligheid en werkzaamheid worden gegenereerd, en de veiligheid, werkzaamheid, en 'reversion to virulence' van het vaccin virus worden getest in dierproeven zodat kan worden aangetoond dat het product voldoet aan de eis die staat beschreven in de Europese Farmacopee.**

### **3.3 Belang**

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

**De ziekte van Marek is een pluimveeziekte met grote economische impact zowel direct (vanwege kosten en toediening vaccins) als indirect (vanwege uitbraken van de ziekte waaronder in gevaccineerde koppels). Preventie van de ziekte is alleen mogelijk door vaccinatie met een veilig en werkzaam vaccin. Om een belangrijke speler in de markt van pluimveevaccins te kunnen zijn moet een breed pakket aan vaccins aan de klant aangeboden kunnen worden, en waar nodig worden ontwikkeld zoals een vaccin tegen de ziekte van Marek, om uiteindelijk ook voor nieuwe innovatieve producten in ontwikkeling een toegang tot de markt te creëren.**

### **3.4 Onderzoeksstrategie**

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

**MDV challenge materiaal is nodig voor het ontwikkelen van een challenge-model, het testen van immunogeniteit van gevaccineerde dieren en aantonen van susceptibiliteit in ongevaccineerde dieren voor de registratie van een Marek's Disease vaccin. Na ontwikkeling van een challenge-model kan het virus vaccin getest worden op veiligheid, werkzaamheid, en 'reversion to virulence'.**

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

**Challenge-studie voor genereren challenge-materiaal en ontwikkeling challenge-model. Veiligheid- en werkzaamheid-, en reversion to virulence studies voor het testen van het vaccin virus.**

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.



Het eerste deel van het project (genereren van challengemateriaal) is essentieel voor het kunnen uitvoeren van veiligheid- en werkzaamheidsstudies. Verschillende passages van het virus worden geproduceerd maar het moet in dierproeven aangetoond worden of het vaccin virus voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend maar nog voldoende in staat is om na toediening een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn. Zodra een passage van het vaccin virus als veilig wordt getest, kan deze passage beoordeeld op 'reversion to virulence' en werkzaamheid. Zodra een passage van het vaccin virus gevonden is die aan alle eisen voldoet, komen andere passages en de dierproeven te vervallen.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	<b>15-031 Expansion of very virulent Marek's Disease virus challenge material</b>
2	<b>15-032 Dose titration of Marek's Disease virus challenge material</b>
3	<b>15-033 Safety of Marek's Disease vaccin virus</b>
4	<b>15-034 Efficacy of Marek's Disease vaccin virus</b>
5	<b>15-035 Reversion to virulence of Marek's Disease vaccin virus</b>
6	
7	
8	
9	
10	



## Bijlage

### Beschrijving dierproeven

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

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer     | Type dierproef             |
|----------------|----------------------------|
| <b>3.4.4.1</b> | <b>Toegepast onderzoek</b> |

*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.

**[15-031 Expansion of very virulent Marek's Disease virus challenge material] Zeer virulent Marek's Disease virus (MDV) challenge-materiaal is nodig voor het ontwikkelen van een challenge-model, het testen van immunogeniteit van gevaccineerde dieren en aantonen van susceptibiliteit in ongevaccineerde dieren voor de registratie van een Marek's Disease vaccin. Voor het genereren van voldoende challenge-materiaal worden SPF-dieren geïnoculeerd met een zeer virulente 648A MDV stam. Zodra dieren klinische verschijnselen van MDV vertonen wordt de milt verwijderd na euthanasie en verwerkt tot challenge-materiaal.**

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.

**Honderd SPF-kippen worden op 18-dagen-leeftijd via de intra peritoneale route geïnoculeerd met 0.5ml van het zeer virulente 648A MDV. Dieren worden tot 42 dagen leeftijd dagelijks, of meer indien nodig voor het bepalen van het humane eindpunt, geobserveerd. Zodra minstens 20% van de dieren verschijnselen van MDV vertonen, of hebben vertoond worden alle dieren geëuthanaseerd. Vanaf 5 dagen post challenge, wordt van alle dieren die klinische verschijnselen vertonen de milt verwijderd en verwerkt tot challenge-materiaal.**

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

**De groepsgrootte is gekozen om, ondanks uitval tot 5 dagen post inoculatie en het maximaal te genereren materiaal per kip op het verwachte moment van vertonen van klinische symptomen (0.5gram milt per kip; ongeveer 50 gram totaal), genoeg challenge-materiaal te verzamelen om een challenge-model te ontwikkelen, en de verschillende dierproeven voor het testen van het**

**vaccin virus uit te kunnen voeren (per dierproef ongeveer 2.5 gram; maximaal 12 veiligheid-, en 4 werkzaamheidstudies).**

#### **B. De dieren**

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) voor het zo rein mogelijk generen van challenge-materiaal; 100 dieren totaal van 18-dagen-leeftijd tot 42-dagen-leeftijd ivm gevoeligheid van de dieren voor MDV en voorkomen uitval door IP op jonge 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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

**Challenge-materiaal kan alleen in vivo worden gegenereerd vanwege verlies aan virulentie wanneer vermeerderd in vitro. De opzet van de dierproef is eerder gebruikt voor het succesvol verkrijgen van challenge-materiaal. De groepsgrootte is gekozen om, ondanks uitval tot 5 dagen post inoculatie en het maximaal te genereren materiaal per kip op het verwachte moment van vertonen van klinische symptomen (0.5gram milt per kip; ongeveer 50 gram totaal), genoeg challenge-materiaal te verzamelen om een challenge-model te ontwikkelen, en de verschillende dierproeven voor het testen van het vaccin virus uit te kunnen voeren (per dierproef ongeveer 2.5 gram; maximaal 12 veiligheid-, en 4 werkzaamheidstudies).**

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 een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.**

### **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.

**Het genereren van challenge-materiaal is nodig voor het uitvoeren van verschillende dierproeven beschreven in de Europese Farmacopee.**

### **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 en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.**

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

### 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; fixatie voor toediening challenge-materiaal (100 dieren); toediening challenge-materiaal (100 dieren) intra-peritoneaal op 18-dagen leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen.**

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?

**20%**

### **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.

**Ernstig 20% van 100 = 20 dieren**

**Matig 80% van 100 = 80 dieren**

## **Einde experiment**

### **L. Wijze van doden**

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

Nee

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

**Challenge-materiaal wordt gegenereerd uit de milt.**

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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

#### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer      | Type dierproef             |
|-----------------|----------------------------|
| <b>3.4.4.2.</b> | <b>Toegepast onderzoek</b> |
- 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.

**[15-032 Dose titration of Marek's Disease virus challenge material] Voor het testen van de werkzaamheid en veiligheid van een vaccin moet een challenge-model worden ontwikkeld zodat de immunogeniteit van gevaccineerde dieren en susceptibiliteit van ongevaccineerde dieren kan worden aangetoond zoals staat beschreven in de Europese Farmacopee. Het challenge-materiaal dat hier geschikt voor is, en geproduceerd in de eerste studie van dit project, heeft in eerdere studies laten zien dat het virus de vereisten van de Europese Farmacopee overtreft. Voor dit moet een dosis worden gevonden die bij 70% van de ongevaccineerde dieren na toediening klinische verschijnselen veroorzaakt.**

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.

**Verschillende doseringen van het zeer virulente virus worden in 0.2ml intramusculair toegediend aan 4 groepen van 30 dieren op zeven-dagen-leeftijd. Alle dieren worden tot 70 dagen na challenge geobserveerd.**

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

**Het aantal dieren is volgens de werkzaamheidstest die staat beschreven in de Europese Farmacopee.**

##### B. De dieren

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

**Kip is het doeldier; SPF kippen en dag van behandelen volgens Europese Farmacopee. 120 SPF kippen van 7 tot 77 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.

**Het aantal dieren per groep is gebaseerd op de aantallen beschreven in de Europese Farmacopee monografie 0589.**

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 klinisch beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe- en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.**

## Herhaling en duplicering

### E. Herhaling

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

**Voor het geproduceerde materiaal van dierproef 3.4.4.1. moet een challenge model worden ontwikkeld die aan de eisen van de Europese Farmacopee voldoet.**

## 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 en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.**

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

### 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; fixatie voor toediening challenge (120 dieren); toediening challenge (120 dieren) intramusculair op zeven-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (120 dieren).**

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?



**70% van 120 dieren**

**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.

**Ernstig 70% van 120 dieren=84 dieren**

**Matig 30% van 120 dieren=36 dieren**

**Einde experiment**

**L. Wijze van doden**

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

Nee

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

**Dieren worden aangeboden voor sectie.**

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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

#### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer     | Type dierproef           |
|----------------|--------------------------|
| <b>3.4.4.3</b> | <b>Wettelijk vereist</b> |

*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.

**[15-033 Safety of Marek's Disease vaccin virus] De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Om aan de vraag vanuit het veld te voldoen wordt een vaccin tegen de ziekte van Marek ontwikkeld. Verschillende passages van het virus zijn geproduceerd en moeten worden getest of het vaccin virus voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend voordat gekeken kan worden of het virus eveneens effectief genoeg is om een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn wanneer ze in aanraking komen met een veldvirus. De veiligheid van maximaal 4 passages wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Voor 'reversion to virulence' moeten eveneens 4x2 passages worden getest volgens dit voorschrift. Het vaccin virus is veilig wanneer na toediening geen klinische verschijnselen van de ziekte van Marek worden gezien of macroscopische leasies bij sectie, en minstens 80% van de dieren de observatie periode overleeft.**

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.

**Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de veiligheid van één passage getest door 40 SPF-dieren intramusculair (groep1) en 40 dieren subcutaan (groep2) 10x de hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Veertig SPF-dieren (groep 3) krijgen een hoeveelheid zeer virulent Marek's Disease virus toegediend zodat minstens 70% van de dieren de ziekte ontwikkelen. Groep 1 en 2 worden tot 120 dagen na toediening geobserveerd, groep 3 tot 70 dagen na toediening. Voor de 'reversion to virulence' worden per virus vaccin, 2 passages intramusculair toegediend en geen controle groep gebruikt.**

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

**De Europese Farmacopee schrijft een minimaal aantal dieren voor.**

#### **B. De dieren**

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) voorgeschreven volgens Europese Farmacopee.**

**Per vaccin virus 3x40 dieren = 120 kippen. Maximaal 4 vaccin virussen = 4x120 = 480 SPF dieren totaal.**

**Voor 'reversion to virulence' per vaccin virus 80 kippen. Maximaal 4 vaccin virussen = 4x80 = 320 SPF dieren totaal.**

**Totaal aantal dieren = 800 onderverdeeld in: 160 SPF kippen van 1 tot 70 dagen leeftijd en 640 SPF kippen van 1 tot 120 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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

**De Europese Farmacopee schrijft een minimaal aantal dieren voor.**

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 een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.**

### **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 de veiligheid van het vaccin virus volgens Europese Farmacopee.**

### **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 en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.**

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

### 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; fixatie voor toediening (800 dieren);**

**toediening vaccin virus (640 dieren) subcutaan of intramusculair op één-dag-leeftijd  
toediening challenge-materiaal (160 dieren) intramusculair op één-dag-leeftijd; challenge-  
periode met kans op klinische symptomen (160 dieren).**

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?

**70 % van groep 3 (160 dieren)**

## 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.

**Ernstig 70% van 160 dieren = 112 dieren**

**Matig 688 dieren**

## Einde experiment

### L. Wijze van doden

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

Nee

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

**Dieren zijn behandeld en kunnen niet meer worden ingezet in een andere dierproef of worden aangeboden voor sectie.**

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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

#### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer     | Type dierproef           |
|----------------|--------------------------|
| <b>3.4.4.4</b> | <b>Wettelijk vereist</b> |

*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.

**[15-034 Efficacy of Marek's Disease vaccin virus]** De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Om aan de vraag vanuit het veld te voldoen wordt een vaccin tegen de ziekte van Marek ontwikkeld. Verschillende passages van het virus zijn geproduceerd en worden getest op veiligheid. Maximaal 4 vaccin virussen worden getest of het virus voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend voordat gekeken kan worden of het virus eveneens effectief genoeg is om een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn wanneer ze in aanraking komen met een veldvirus. De effectiviteit van maximaal 4 vaccin virussen wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve veiligheid (volgens formule in de EP) meer dan 80% is.

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.

**Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de effectiviteit van één vaccin virus getest door 30 SPF-dieren intramusculair (groep 1) en 30 SPF dieren subcutaan (groep 2) een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren (groep 3) worden niet gevaccineerd. Groep 1, 2 en 3 worden maximaal 9 dagen post vaccinatie (van groep 1 en 2) gechallengd met een hoeveelheid virus zodat van groep 3 minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en na 70 dagen geëuthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie.**

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot

een minimum te beperken.

**De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee. Zodra een vaccin virus, naast veilig ook effectief blijkt te zijn komen de daaropvolgende passages te vervallen.**

#### **B. De dieren**

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) voorgeschreven volgens Europese Farmacopee. Per vaccin virus 3x30 dieren = 90 kippen. Maximaal 4 vaccin virussen = 4x90 =360 SPF dieren totaal.**

**360 SPF kippen van 1 tot 79 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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

**De aantallen dieren staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.**

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 een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.**

### **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 de werkzaamheid van een vaccin virus volgens Europese Farmacopee.**

### **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 en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.**

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

### **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; fixatie voor toediening vaccin (240 dieren);**

**Groep 1 en 2: toediening vaccin (240 dieren) subcutaan of intramusculair op één-dag-leeftijd; fixatie voor toediening challenge (360 dieren); toediening challenge-materiaal (360 dieren) intramusculair op negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (120 dieren).**

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?

**70% van groep 3 (70% van 120 dieren = 84 dieren)**

### **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.

**Ernstig 84 dieren**

**Matig 276 dieren**

## **Einde experiment**

### **L. Wijze van doden**

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

Nee

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

**Alle dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.**

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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer     | Type dierproef           |
|----------------|--------------------------|
| <b>3.4.4.5</b> | <b>Wettelijk vereist</b> |

*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.

**[15-035 Reversion to virulence of Marek's Disease vaccin virus]** De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Om aan de vraag vanuit het veld te voldoen wordt een vaccin tegen de ziekte van Marek ontwikkeld. Verschillende passages van het virus zijn geproduceerd en worden getest op veiligheid in een 'reversion to virulence' dierproef zoals beschreven in de Europese Farmacopee. Aan 5 één-dag-oude SPF-dieren wordt intramusculair het vaccin virus toegediend, 5 – 7 dagen na toediening wordt van deze dieren maximaal bloed afgenomen onder anesthesie en daarna direct geëuthanaseerd. Een tweede groep van 5 één-dag-oude SPF-dieren wordt hiermee intra-peritoneaal geïnjecteerd. Deze procedure wordt 4 keer herhaald, en aanwezigheid van het vaccin virus wordt na elke passage bevestigd. Indien het vaccin virus niet wordt gevonden dan wordt het materiaal nogmaals geïnjecteerd in 10 SPF-dieren. Het materiaal van de eerste en laatste passage wordt op veiligheid getest volgens dierproef 3.4.4.3. Het vaccin virus voldoet wanneer de laatste passage van het virus niet in virulentie is toegenomen ten opzichte van de eerste passage. Indien na passage het virus niet meer kan worden aangetoond voldoet het vaccin virus eveneens.

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.

**Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de reversion to virulence getest volgens het volgende principe:**

**Aan 5 één-dag-oude SPF-dieren wordt intramusculair het vaccin virus toegediend, 5 – 7 dagen na toediening wordt van deze dieren maximaal bloed afgenomen onder anesthesie en daarna direct**

geëthanaseerd. Een tweede groep van 5 één-dag-oude SPF-dieren wordt hiermee intra-peritoneaal geïnjecteerd. Deze procedure wordt 4 keer herhaald, en aanwezigheid van het vaccin virus wordt na elke passage bevestigd. Indien het vaccin virus niet wordt gevonden dan wordt het materiaal nogmaals geïnjecteerd in 10 SPF-dieren.

Het materiaal van de eerste en laatste passage wordt op veiligheid getest volgens dierproef 3.4.4.3. Het vaccin virus voldoet wanneer de laatste passage van het virus niet in virulentie is toegenomen ten opzichte van de eerste passage. Indien na passage het virus niet meer kan worden aangetoond voldoen het vaccin virus eveneens.

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

**De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.**

#### **B. De dieren**

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren (eigen fok) voorgeschreven volgens Europese Farmacopee. Per vaccin virus maximaal 35 dieren (5x5 +10). Maximaal 4 vaccin virussen = 4x35 =140 SPF dieren totaal.**

**140 SPF kippen van 1 tot 5 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 aantallen dieren staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.**

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 geëthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëthanaseerd. 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 een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.**

## **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 uitsluiten van reversion to virulence van een vaccin virus volgens Europese Farmacopee.**

## 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 verdooving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

### 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; fixatie voor toediening vaccin virus (140 dieren; toediening vaccin virus (140 dieren) intra-peritoneaal of intramusculair op één-dag-leeftijd**

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.

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.  
**matig**

## Einde experiment

### L. Wijze van doden

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

Nee

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

**Alle dieren worden aangeboden voor sectie aan het eind van de proef.**

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  
Nog niet beschikbaar
2. Titel van het project  
Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee.
3. Titel van de NTS  
Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee.
4. Type aanvraag  
Nieuwe aanvraag
5. Contactgegevens DEC:  
DEC BIAHO  
[REDACTED]
6. Adviestraject  
De BI DEC heeft de projectaanvraag ontvangen op 10 juli 2015 per email. Omdat er geen gelegenheid was om de aanvraag in een plenaire vergadering te bespreken heeft de beoordeling via email plaatsgevonden. Door de DEC geformuleerde vragen zijn per email beantwoord en op basis van de antwoorden is de DEC tot een besluit gekomen.
7. Eventueel horen van aanvrager  
Aanvrager is via email gevraagd een reactie te geven op enkele vragen. Daarnaast zijn een aantal vragen beantwoord door de IvD. Het antwoord is als voldoende en duidelijk gevonden en heeft niet tot een aanpassing van de aanvraag geleid.  
Strekking van de vraag en daaropvolgend aanpassing van de aanvraag.

### REACTIE ONDERZOEKER OP VRAGEN DEC

#### **DIERPROEF 3.4.4.1 (15 -031)**

**Vraag:** *Zijn 100 SPF dieren echt nodig voor verkrijgen voldoende challenge materiaal? Ook als er geen 4 vaccin virussen getest worden (zie verderop)? Er zijn dus geen alternatieven mogelijk met bijvoorbeeld eieren? Is het nodig en zinvol om deze dieren te identificeren met wing tags (scheelt een handeling)?*

**Antwoord:** *Het verkrijgen van challenge-materiaal met behulp van eieren beïnvloedt negatief de virulentie van de stam. Het identificeren van de dieren is nodig om een goede klinische score te kunnen uitvoeren om tot 20% positief scorende dieren te komen, en daarmee een eindpunt van de dierproef te bepalen. Het materiaal dat wordt gegenereerd wordt getest in een challenge-model. Voor de ontwikkeling van het model is voldoende materiaal nodig. Verder moet uitgegaan worden van een worst case scenario waarbij de passages van het vaccin virus niet veilig of werkzaam blijken te zijn. Een tekort aan challenge-materiaal zou betekenen dat eerst weer een propagatie van het virus zal moeten plaatsvinden in een nieuwe dierproef.*

De IvD heeft eveneens naar de aantallen gekeken en om een kwantificering gevraagd. Volgens de IvD is de toelichting in de aanvraag correct.

**DIERPROEF 3.4.4.2 (15-032)**

Vraag: Er wordt melding gemaakt over het challenge materiaal in eerder studies, zijn de resultaten (wellicht de dosis die bij 70% van de ongevaccineerde dieren na toediening klinische verschijnselen veroorzaakt) daarvan niet bruikbaar?

Antwoord: In een eerdere studie waren de dieren bloot gesteld aan een te hoge dosis waardoor 100% van de dieren geïnfecteerd raakte. De dosis die in deze studie werd gebruikt is meegenomen om de doseringen in de dosis-response relatie te bepalen.

Vraag: Hoeveel verschillende doseringen van het zeer virulente Marek virus willen we laten testen? Toch niet een onbeperkt aantal? Daar moet m.i. een staffel in komen.

Antwoord: Er worden 4 doseringen getest. De beschrijving dierproeven noemt 4 groepen, dat zijn de 4 doseringen. Het is belangrijk om nauwkeurig de optimale challenge dosis vast te stellen omdat die in alle vervolg studies gebruikt gaat worden. De IvD heeft gekeken naar de doseringen en is akkoord met het voorstel.

**DIERPROEF 3.4.4.3 (15-033)**

Vraag: Is groep 3 wel nodig? Wat is het doel van groep 3 (is herhaling van 3.4.4.2 voor desbetreffende dosering)? Waarom geen kleine negatieve controle/ placebo groep?

Antwoord: Het minimaal aantal dieren per groep, en de verschillende groepen, zijn volgens Europese Farmacopee. De opzet van groep 3 is het kunnen aantonen van de gevoeligheid van de kippen voor de ziekte van Marek aangezien niet alle rassen dezelfde gevoeligheid vertonen.

Vraag: Wat is het doel en de verwachting om 4 vaccin virussen te testen? Is vooraf een kleine pilot mogelijk om uiteindelijk 1 vaccin virus te testen en dus minder aantallen nodig?

Antwoord: De duur van een veiligheid studie is 120 dagen. Er wordt daarom gekozen om 2 of 3 passages in parallel te testen, met een mogelijkheid tot testen van een 4<sup>de</sup> passage. Aangezien de resultaten van de dierproeven worden gebruikt voor registratiedoeleinden zal een pilot studie met een veilige passage alsnog moeten worden herhaald volgens EP voorschrift. De meest veilige passage van 3.4.4.3 zal eveneens in een werkzaamheid studie worden getest. Indien de passage eveneens werkzaam blijkt te zijn en geen reversion to virulence aan wordt getoond, worden de andere passages beschreven in 3.4.4.4 en 3.4.4.5 niet getest. De reductie van aantal dieren bij gebleken geschiktheid van passage zal dus voornamelijk in 3.4.4.4 en 3.4.4.5 terug te zien zijn.

Vraag: Waarom staat in deze proef ook een deel 'reversion to virulence' beschreven? Wat test je hier dan eigenlijk? Ik zie het nut niet van dit deel in deze safety proef. Graag duidelijkheid.

Antwoord: Volgens de monografie voor 'reversion to virulence' moet de eerste en laatste passage uit deze dierproef getest worden volgens het safety protocol. Om de opzet van 3.4.4.3 niet te herhalen in dierproef 3.4.4.5 is gekozen om de dieren die onderdeel zijn van dierproef 3.4.4.5 ook te beschrijven in dierproef 3.4.4.3.

**DIERPROEF 3.4.4.4 (15-034)**

Vraag: Protocol duidelijk. Vraag idem 3.4.4.3. Waarom worden er 4 vaccin virussen getest?

*Antwoord: Wanneer een passage die in de veiligheid studie als meest veilig wordt getest, zal deze in een werkzaamheid studie worden ingezet. Indien de passage eveneens werkzaam blijkt, en geen reversion to virulence aan wordt getoond, worden de andere passages niet getest.*

## **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
4. Met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid was er geen reden om DEC leden uit te sluiten van betrokkenheid bij advisering.

██████████ is gemachtigde namens de vergunninghouder en tevens contactpersoon van de DEC. Echter hij maakt geen deel uit van de DEC en heeft dus ook niet aan de beraadslaging van de DEC deelgenomen.

## **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. Daarbij is overwogen of het project daadwerkelijk leidt tot verbetering van de gezondheidssituatie van kippen. Dit is volgens de DEC in indirecte zin het geval. Het beoogd product hoort bij een reeks van producten waaronder concrete verbeteringen voor de dieren die behandeld worden zoals minder bijwerkingen.
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 waarbij is uitgegaan van maximaal te verwachten ongerief.
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 onderbouwd aan de hand van de Europese Farmacopee. 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. 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 een unaniem oordeel.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV  
(BIAHO)

J.C. van Houtenlaan 36  
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  
AVD224002015190

Datum

Betreft Vervolg Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 27 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee met aanvraagnummer AVD224002015190. Uw aanvraag wordt in behandeling genomen. In deze brief leest u wanneer u een beslissing kunt verwachten.

#### **Wanneer een beslissing**

Wij nemen uiterlijk 17 september 2015 een beslissing. Als wij nog informatie nodig hebben, kan dit later worden. Voor een complexe aanvraag staat een langere termijn. In beide gevallen ontvangt u daarover bericht. 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](http://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.





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV  
(BIAHO)

J.C. van Houtenlaan 36  
1381 CP WEESP



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 20401  
2500 EK Den Haag  
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)

info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie  
Aanvraagnummer  
AVD224002015190**

Datum 31 augustus 2015  
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

**Bijlagen**

1

Geachte heer/mevrouw,

Op 27 juli 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee" met aanvraagnummer AVD224002015190. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

**Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. U kunt met uw project "Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 oktober 2015 tot en met 30 september 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. 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 liggen ten grondslag aan dit besluit.

**Bezwaar**

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

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

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

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

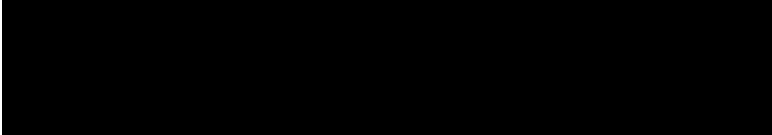
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.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 (BIAHO)  
Adres: postbus 36  
Postcode en woonplaats: 1380AA Weesp  
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 oktober 2015 tot en met 30 september 2020, voor het project "Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee" met aanvraagnummer AVD224002015190, 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 27 juli 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 27 juli 2015;
  - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 27 juli 2015;
  - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 27 juli 2015

### Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
Expansion of very virulent Marek's Disease virus challenge material	Kippen / SPF-dieren, 18 - 42 dagen oud	100	Ernstig
Dose titration of Marek's Disease virus challenge material	Kippen / SPF-dieren, 7 - 77 dagen oud	120	Ernstig
Safety of Marek's Disease vaccin virus	Kippen / SPF-dieren; 160 dieren 1 - 70 dagen oud en 640 dieren 1 - 120 dagen oud	800	Ernstig
Efficacy of Marek's Disease vaccin virus	Kippen / SPF-dieren, 1 - 79 dagen oud	360	Ernstig
Reversion to virulence of Marek's Disease vaccine virus	Kippen / SPF-dieren; 1 - 5 dagen oud	140	Matig

Na afloop van dit project wordt een beoordeling achteraf uitgevoerd. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2020 plaatsvinden.

### Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen. De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat eventuele go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

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

**Datum**

31 augustus 2015

**Onze referentie**Aanvraagnummer  
AVD224002015190

omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

## **Weergave wet- en regelgeving**

### **Dit project en wijzigingen**

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

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

### **Verzorging**

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

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn.

In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

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

### **Pijnbestrijding en verdooving**

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