

Inventaris Wob-verzoek W17-18		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document NTS 2016429	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 oud			x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1 oud			x					
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2 oud			x					
6	DEC-advies				x		x	x	
7	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
8	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
9	Verzoek aanvulling DEC				x		x	x	
10	Herhaling verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
11	Reactie verzoek aanvulling DEC				x		x	x	
12	Reactie verzoek aanvulling				x		x	x	
13	Niet-technische samenvatting nieuw	x							
14	Bijlage beschrijving dierproeven 1 nieuw			x					
15	Bijlage beschrijving dierproeven 2 nieuw			x					
16	Advies CCD		x						x
17	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 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
		Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan 36
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>	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	<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 - 3 - 2016 |
| Einddatum | 1 - 3 - 2021 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines
- 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 € 1187 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

18 - feb - 2016

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.
- 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. **Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines**

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Transiatieeel 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.

[201602]

Het vaccineren van één-dag-oude kuikens met een kalkoenerpesvirus (HVT) die een viraal antigeen tot expressie kan laten brengen is succesvol gebleken in de bescherming van kippen tegen pluimveeziekten. Het ontwikkelen van een recombinante vaccinkandidaat die meerdere virale eiwitten in het doeldier tegelijkertijd tot expressie kan laten brengen is van groot economisch belang maar komt eveneens het dierwelzijn ten goede door het verminderen van het aantal benodigde vaccinaties. Voor dit project zijn verschillende recombinante vaccinkandidaten in vitro ontwikkeld, en is van de backbone van deze kandidaten reeds de mate van expressie in vivo getest. De volgende stap is het testen van de werkzaamheid van de vaccinkandidaten waarin meerdere virale antigenen zijn ingebouwd.

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 doelstelling van dit project is het beoordelen van de werkzaamheid van verschillende recombinante vaccinkandidaten zodat minstens één geschikte kandidaat kan worden geselecteerd. Van de backbone van de verschillende kandidaten is reeds de mate van expressie getest in vorige dierproeven, en voldoende bevonden, hetgeen de haalbaarheid van het concept en daarmee de doelstelling vergroot.

3.3 Belang

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

De ontwikkeling van een werkzaam pluimveevaccin welke beschermt tegen meerdere pluimveeziekten na één toediening is van groot economisch belang voor de pluimveehouderij.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

De werkzaamheid van de verschillende recombinante vaccinkandidaten wordt getest door middel van een challenge met één van de verschillende pathogenen waartegen het gevaccineerde dier beschermd zal moeten zijn wanneer het virale eiwit van het vaccin tot expressie wordt gebracht. Van de meest geschikte kandidaat wordt de werkzaamheid eveneens in commerciële dieren getest zodat de invloed van MDA kan worden onderzocht. Deze laatste dierproef kan bij falen worden herhaald met de tweede meest geschikte kandidaat.

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

Voor het selecteren van de meest geschikte kandidaat worden één-dags-kuikens gevaccineerd met één van de maximaal 6 kandidaten in één van twee doseringen, en worden de dieren 4 weken post vaccinatie gechallengeerd met één van de verschillende pathogenen waartegen de dieren beschermd zullen zijn. Op 14, 21 en 28 dagen post vaccinatie wordt 1-2 ml bloed afgenomen en antilichaamtiter bepaald. Afhankelijk van het pathogeen worden de dieren klinisch beoordeeld tot 14 dagen post challenge, of van de dieren op 10 dagen post challenge de bursa tijdens sectie verwijderd, of op 6 of 7 dagen post challenge de ciliostasis score bepaald. Ter controle van de challenge worden ongevaccineerde controle groepen gebruikt en ter vergelijking van de gevaccineerde groepen worden vier benchmarkers meegetest.

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 combineren van twee vaccinkandidaten per dierproef verminderd het aantal benodigde controle dieren. Alleen de meest geschikte kandidaat wordt eveneens getest in een dierproef met commerciële dieren.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	201602.1 Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines in SPF birds
2	201602.2 Evaluation of the efficacy of a recombinant HVT vaccine in commercial broilers
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project **Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines**
- 1.2 Looptijd van het project **5 jaar**
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) **Vaccin/ pluimveeziekten / werkzaamheid**

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
 - Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
 - Hoger onderwijs of opleiding
 - Forensisch onderzoek
 - Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Pluimveeziekten zoals ziekte van Marek, Infectieuze Bronchitis, en Newcastle Disease, 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. Het ontwikkelen van pluimveevaccins welke bescherming bieden tegen meerdere pluimveeziekten tegelijk blijft een onderzoeksgebied dat niet alleen een groot economisch belang heeft maar juist ook een maatschappelijk en dierwelzijnsbelang.**

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
Een veilig en werkzaam vaccin dat na één toediening beschermt tegen meerdere pluimveeziekten.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
**Diersoort: Kippen
Maximaal 1305 dieren**
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
Voor het testen van de werkzaamheid van het vaccin krijgen gevaccineerde dieren ziekteverwekkers, waarmee het vaccin is geformuleerd, toegediend. In de werkzaamheid-studie wordt ter vergelijking ook aan niet-gevaccineerde dieren deze ziekteverwekkers toegediend waarna deze dieren ziek zouden kunnen worden. Dieren die ziek worden kunnen matig tot ernstig ongerief ondervinden.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
**Licht ongerief: maximaal 105 dieren
Matig ongerief: maximaal 1150 dieren
Ernstig ongerief: maximal 50 dieren**
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
De dieren worden in het kader, of na afloop van de dierproef gedood.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
Het testen en ontwikkelen van vaccins zal grotendeels in het laboratorium (in vitro) plaatsvinden, echter slechts in het levend dier kan de daadwerkelijke werkzaamheid van vaccins en vaccinkandidaten worden beoordeeld.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
Het aantal dieren is onderbouwd met behulp van statistisch berekeningen.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het
Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort.

project.

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

De dieren worden dagelijkse klinisch geïnspecteerd en bij ziekte of aantasting van het welzijn worden de inspecties opgevoerd zodat het humane eindpunt beter kan worden bepaald.

De dierproeven worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



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.
- 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 |
|----------------|----------------------------|
| 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.

[201602.1]

De werkzaamheid van maximaal zes verschillende recombinante vaccinkandidaten, per vaccinkandidaat twee doseringen, wordt getest door middel van een challenge met elk van één van de vier verschillende pathogenen waartegen het gevaccineerde dier beschermd zal moeten zijn wanneer het virale eiwit van het vaccin tot expressie wordt gebracht. De mate van bescherming en hoogte van de antilichaamtiter op 14, 21, en 28 dagen post vaccinatie zijn primaire uitkomstparameters.

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.

De vaccinkandidaten worden per twee getest (dus drie dierproeven in totaal). Per vaccinkandidaat worden twee doseringen getest. De werkzaamheid van het vaccin wordt getest met een challenge met één van 4 verschillende pathogenen.

Per dierproef worden 2 (doseringen) x 8 (2 vaccinkandidaten x 4 pathogenen) groepen van 10 dieren gevaccineerd met een recombinant vaccin. Ter controle van de challenge worden 4 groepen (4 pathogenen) van 10 dieren gebruikt. Ter controle van de vaccinatie worden 4 groepen (4 monovalente vaccins/benchmarkers) van 10 dieren gebruikt. Ter controle voor ciliostasis score worden 5 dieren gebruikt, echter door verdelen van de ciliostasis over twee dagen in totaal 10 dieren nodig. Ter controle van de SPF status van de dieren worden 5 dieren op de dag van vaccinatie bloed afgenomen door middel van decapitatie.

Op de dag van uitkomst worden de 2x8 groepen, 2x benchmarker groepen subcutaan gevaccineerd, en 2x benchmarker groepen oculair.

Op 14, 21 en 28 dagen post vaccinatie wordt 1-2 ml bloed afgenomen en antilichaamtiter bepaald.

Op 4 weken post vaccinatie worden de gevaccineerde groepen alsook de 4x challenge controle groepen gechallengeed met één van vier verschillende pathogenen. Afhankelijk van het pathogeen worden de dieren klinisch beoordeeld tot 14 dagen post challenge, of van de dieren op 10 dagen post challenge de bursa tijdens sectie verwijderd, of op 6 of 7 dagen post challenge de ciliostasis score bepaald.

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

Het aantal dieren per groep is 10. De doel van de proef is selectie van de beste vaccinkandidaat op basis van primaire (prescreening resultaten op het lab voor wat betreft mate van expressie ten opzichte van de benchmarkers), secundaire (morbiditeit/mortaliteit/bursa lesion score/ciliostasis), en tertiaire (antilichaamtiter) selectiecriteria.

Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2e groep 70% bescherming. Er is pas een significante verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significante verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%. Het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende om te bepalen welke vaccin kandidaten uitgesloten moeten worden van vervolg onderzoek op basis van zowel primaire, secundaire, als tertiaire selectie criteria. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

B. De dieren

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

Drie dierproeven met per dierproef 255 dieren = totaal 765 SPF kippen van 1 dag tot maximaal 6 weken 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 het benodigde onderscheidend vermogen om vaccin kandidaten uit te kunnen sluit op basis van zowel primaire als secundaire selectie criteria. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

Door het combineren van vaccinkandidaten kan het aantal controle-dieren worden gereduceerd. Indien na de eerste dierproef blijkt dat de benchmarker groepen voldoende informatie hebben opgeleverd zullen deze groepen in dierproef 2 en 3 komen te vervallen.

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.

Geen van de vaccin kandidaten zijn voor dit doel al gebruikt of getest.

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

X 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.

De dieren worden gehuisvest in een isolator volgens de eisen van 2010/63/EU waarbij zitstokken als verrijkmateriaal worden aangeboden echter met uitzondering dat vanaf 7 dagen leeftijd de dieren gehuisvest worden op een volledige roostervloer zonder bedding. Het aanbieden van bedding in een isolator geeft een verhoogd risico op obstructie van het mestdesinfectie systeem en daarmee risico op ongewild vrijkomen van pathogenen in het milieu.

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?

X 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.

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

X 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; 2x fixatie voor toediening; 2x toediening; fixatie voor 3 bloedafnames; driemaal 1-2ml bloedafname; huisvesting in een isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

30 (ND challenge controle dieren) van 765 dieren = 3.9 %

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.

30 dieren = 3.9% ernstig ongerief (ND challenge controlegroep)

690 dieren = 90.2% matig ongerief (gevaccineerde challenge en restant challenge controlegroepen)

45 dieren = 5.9% licht ongerief (ciliostasis controle groep en gedecapiteerde dieren voor controle SPF status)

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 volgens protocol aangeboden voor sectie (zodat ciliostasis of bursa score kan worden bepaald) of zijn in aanraking geweest met een ND virus en kunnen niet worden hergebruikt.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



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.
- 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
3.4.4.2	Toegepast onderzoek

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

[201602.2]

Van dierproef 3.4.4.1 wordt de meest geschikte kandidaat geselecteerd en wordt de werkzaamheid in dieren met MDA van drie doseringen, bepaald aan de hand van de resultaten van 201602.1, getest door middel van een challenge met elk van één van de vier verschillende pathogenen waartegen het gevaccineerde dier beschermd zal moeten zijn wanneer het virale eiwit van het vaccin tot expressie wordt gebracht. De mate van bescherming en hoogte van de antilichaamtiter op 14, 21, en 28 dagen post vaccinatie zijn primaire uitkomstparameters.

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.

Van de vaccinkandidaat worden drie doseringen getest. De werkzaamheid van het vaccin wordt getest met een challenge met één van 4 verschillende pathogenen.

Drie (doseringen) x 4 (pathogenen) groepen van 10 commerciële dieren worden gevaccineerd met een recombinant vaccin. Ter controle van de challenge worden 4 groepen (4 pathogenen) van 10 SPF dieren gebruikt en 4 groepen (4 pathogenen) van 10 commerciële dieren gebruikt. Ter controle van de vaccinatie worden 4 groepen (4 monovalente vaccins/benchmarkers) van 10 commerciële dieren gebruikt. Ter controle voor ciliostasis score worden 10 dieren gebruikt (5 SPF en 5 commercieel), echter door verdelen van de ciliostasis over twee dagen in totaal 20 dieren nodig. Voor het bepalen van een MDA baseline worden 10 commerciële dieren op dag van vaccinatie gedecapiteerd voor bloedafname.

Op de dag van uitkomst worden de 12 groepen, 2x benchmarker groepen subcutaan gevaccineerd, en 2x benchmarker groepen oculair.

Op 14, 21 en 28 dagen post vaccinatie wordt 1-2 ml bloed afgenomen en antilichaamtiter bepaald.

Op 4 weken post vaccinatie worden de gevaccineerde groepen alsook de 8xchallenge controle groepen gechallengeed met één van vier verschillende pathogenen. Afhankelijk van het pathogeen worden de dieren klinisch beoordeeld tot 14 dagen post challenge, of van de dieren op 10 dagen post challenge de bursa tijdens sectie verwijderd, of op 6/7 dagen post challenge de ciliostasis score bepaald.

Bij onvoldoende resultaten kan de dierproef worden herhaald met de tweede meest geschikte kandidaat.

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

Het aantal dieren per groep is 10. De doel van de proef is selectie van de beste dosering op basis van primaire (morbiditeit/mortaliteit/bursa lesion score/ ciliostasis) en secundaire (antilichaamtiter)selectiecriteria in commerciële dieren.

Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2^e groep 70% bescherming. Er is pas een significante verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significante verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%. Het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende om te bepalen of de vaccin kandidaat verder zal worden ontwikkeld tot vaccin. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

B. De dieren

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

Maximaal twee dierproeven met per dierproef 270 dieren waarvan 50 SPF dieren en 220 commercieel dieren van 1 dag tot 6 weken leeftijd. Totaal 540 dieren (100 SPF en 440 commercieel).

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 onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende om te bepalen of de vaccin kandidaat verder zal worden ontwikkeld tot vaccin. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

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.

Geen van de vaccin kandidaten zijn voor dit doel al gebruikt of getest.

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

X 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.

De dieren worden gehuisvest in een isolator volgens de eisen van 2010/63/EU waarbij zitstokken als verrijkmateriaal worden aangeboden echter met uitzondering dat vanaf 7 dagen leeftijd de dieren gehuisvest worden op een volledige roostervloer zonder bedding. Het aanbieden van bedding in een isolator geeft een verhoogd risico op obstructie van het mestdesinfectie systeem en daarmee risico op ongewild vrijkomen van pathogenen in het milieu.

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?

X 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.

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

X 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; 2x fixatie voor toediening; 2x toediening; fixatie voor 3 bloedafnames; driemaal 1-2ml bloedafname; huisvesting in een isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

20 van 540 dieren = 3.7 %

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.

20 dieren = 3.7% ernstig ongerief (ND challenge controlegroep)

460 dieren = 85.2% matig ongerief (gevaccineerde challenge en restant challenge controlegroepen)

60 dieren = 11.1% licht ongerief (ciliostasis controle groep en controle MDA)

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 volgens protocol aangeboden voor sectie (zodat ciliostasis of bursa score kan worden bepaald) of zijn in aanraking geweest met een ND virus en kunnen niet worden hergebruikt.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer

Nog niet bekend

2. Titel van het project

Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines

3. Titel van de NTS

Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer

5. Contactgegevens DEC:

- DEC BI Weesp

- [REDACTED]

- [REDACTED]

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

ontvangen door DEC 25 januari 2016

aanvraag compleet 25 januari 2016

in vergadering besproken 1 februari 2016

anderszins behandeld

termijnonderbreking(en) van / tot

besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen

aanpassing aanvraag

advies aan CCD 18 februari 2016

7. Eventueel horen van aanvrager

- Datum 1 februari 2016

- Plaats Weesp

- Aantal aanwezige DEC-leden 5

- Aanwezige (namens) aanvrager [REDACTED]

- Strekking van de vragen en antwoorden

10 december 2014

Bij de afweging heeft de DEC het volgende overwogen:

- Is controle SPF status door decapitatie 5 eendagskuikens nodig? Antwoord onderzoeker: ja om meer zekerheid te hebben over het uitgangsmateriaal
- Bijlage 3.4.4.1
 - o is het niet beter om eerst 1 dosering te testen en daarna te kijken of het nog nuttig is om de tweede te testen? Antwoord onderzoeker: bij voorkeur niet omdat dan het onderzoek power verliest i.v.m. vergelijkbaarheid doseringen.
 - o Classificatie van ongerief gaat uit van bescherming door vaccin, is dat realistisch? Antwoord onderzoeker: dat is niet bekend, werkelijk ongerief wordt achteraf geregistreerd.
 - o Hoe zijn de bench marks geselecteerd? Antwoord onderzoeker: door Marketing afdeling.
- Bijlage 3.4.4.2
 - o Waarom worden hier 3 doseringen getest? Antwoord onderzoeker: dit is nodig om de minimal immunizing dose nauwkeurig vast te stellen.
 - o Waarom wordt niet gewacht tot de maternale antistoffen verdwenen zijn? Antwoord onderzoeker: dat levert een moeilijk te valideren model op en daarom is dat niet verstandig.
 - o Cilia beoordeling vindt volgens voorstel plaats op dag 6 en 7. Wordt hierdoor geen ongewenste variatie geïntroduceerd? Antwoord onderzoeker: volgens de EP monografie is dit acceptabel.

- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag

De bench mark vaccins worden in de praktijk via spray toegediend. Het is niet duidelijk waarom hier voor subcutaan is gekozen. Antwoord onderzoeker: De benchmarker vaccins welke zullen worden toegediend in de dierproeven welke uitgevoerd worden in het kader van projectvoorstel 201602 (Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines) worden gebruikt om het effect van de vaccinkandidaten te kunnen vergelijken met de werkzaamheid van commercieel verkrijgbare producten. De benchmarkers zullen daarom volgens voorschrift aan de kippen worden gegeven.

Dit betekent dat de vaccins tegen IB (IBV-MLV Mass en IBV-MLV 04/91) oculair worden toegediend, en Vaxxitek en Vectormune ND subcutaan.

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum
- Strekking van de vraag / vragen
- Datum antwoord
- Strekking van het (de) antwoord(en)
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

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

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / ~~een melding / een wijziging op een bestaande vergunning~~
3. De DEC is competent om hierover te adviseren
4. De contact persoon van de DEC ([REDACTED]) is ook de gemachtigde van de vergunninghouder maar is geen lid van de DEC en neemt ook niet deel aan de besluitvorming van de DEC

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - ☐ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
 - ☐ uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
 - ☐ uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
 - ☐ wettelijk vereist
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en) Ja
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een essentieel / substantieel / reëel / beperkt belang Dit is niet door de DEC besproken.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project Ja
5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd Niet van toepassing
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd Ja
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen** Inderdaad
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. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige

10 december 2014

duplicatie plaatsvindt Ja.

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 Dit is juist.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. Ja

D. Ethische afweging

De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren (niet), de schade in de vorm van lijden, pijn en angst bij dit aantal dieren wordt (niet) 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, dier of milieu

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

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

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden

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

☒ 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

J.C. van Houtenlaan 36

1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016429

Bijlagen

2

Datum 22 februari 2016

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 19 februari 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016429. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. 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

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

KvK-nummer: 55530133

Straat en huisnummer: J.C. van Houtenlaan 36

Postbus: 36

Postcode en plaats: 1380 AA WEESP

IBAN: NL52DEUT0265175240

Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Boehringer Ingelheim AHO

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie:

Afdeling: Animal Investigations Group

Telefoonnummer:

E-mailadres:

Gegevens gemachtigde

Naam: [REDACTED]
Adres: J.C. van Houtenlaan 36
Postcode en plaats: 1381 CP WEESP
Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Ja

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 maart 2016
Geplande einddatum: 1 maart 2021
Titel project: Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines
Titel niet-technische samenvatting: Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines
Naam DEC: DEC BIAHO
Postadres DEC: postbus 36, (1380 AA Weesp)
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1187,-
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

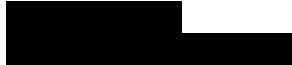
Datum:

18 februari 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV



J.C. van Houtenlaan 36

1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016429

Bijlagen

2

Datum 22 februari 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 22 februari 2016

Vervaldatum: 23 maart 2016

Factuurnummer: 16700429

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016429	€ 1187,-

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS0569996317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

DEC BI Weesp

Postbus 36
1380 AA 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
AVD224002016429

Uw referentie

Bijlagen

Datum 10 maart 2016

Betreft Aanvullende informatie advies vergunningsaanvraag

Geachte [REDACTED]

Op 22 februari 2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw dierexperimentencommissie advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project: "Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines".

Welke informatie nog nodig

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

De titel van de Niet-technische samenvatting moet in het Nederlands zijn, omdat het bedoeld is voor het Nederlandse publiek. We ontvangen graag een aangepaste versie van uw NTS.

De titel vermeld op elke bijlage dierproeven moet overeenkomen met de titel van de proeven opgenomen in het projectvoorstel. We verzoeken u om de bijlagen dierproeven aan te passen en ze naar ons toe te sturen.

In uw project beschrijft u eerst een aantal stoffen in SPF kippen te willen testen en de beste kandidaten daarna in commerciële kippen. Het is voor ons niet duidelijk waarom het niet mogelijk is om de stoffen direct in commerciële kippen te testen, aangezien deze kippen het doeldier zijn. In het kader van vermindering verzoeken we u om uit te leggen waarom er voor deze experimentele opzet is gekozen.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hierbij het formulier dat u bij deze brief krijgt indien u uw antwoord per post verstuurt.

Om u aanvraag in de eerstkomende CCD vergadering te kunnen bespreken ontvangen we graag uw antwoord uiterlijk dinsdag 22 maart 2016.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.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.

Datum

10 maart 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016429



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

DEC BI Weesp

Postbus 36
1380 AA 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
AVD224002016429

Uw referentie

Bijlagen

Datum 10 maart 2016

Betreft Aanvullende informatie advies vergunningsaanvraag

Geachte [REDACTED]

Op 22 februari 2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw dierexperimentencommissie advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project: "Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines".

Welke informatie nog nodig

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

Het door u uitgebrachte advies aan de CCD is zwaarwegend. De stappen in het beoordelingsproces en de ethische afweging moeten navolgbaar zijn. Het huidige advies bevat een standaard tekst onder de ethische afweging met 'wel (niet)' zinnen. Het is dus niet duidelijk of de doeleinden wel of niet het gebruik van dieren rechtvaardigden bijvoorbeeld. Daardoor kan de CCD uw ethische afweging voor dit project niet volgen. Daarnaast is de inschatting van het belang van de doelstelling van groot belang voor het maken van een ethische afweging. En in uw advies staat dat de DEC dit aspect heeft niet besproken.

De CCD zou graag van u willen weten hoe de DEC de verschillende elementen uit het projectvoorstel heeft laten meewegen bij de ethische afweging en waar knelpunten kunnen liggen.

We verzoeken u om een aangepast, onderbouwd advies zo snel mogelijk naar ons toe te sturen.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.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

Postbus 36
1380 AA 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
AVD224002016429

Uw referentie

Bijlagen

Datum 24 maart 2016
Betreft Aanvullende informatie advies vergunningsaanvraag

Geachte [REDACTED]

Op 22 februari 2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om het project: "Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines", met aanvraagnummer AVD224002016429. Op 10 maart 2016 hebben wij u om aanvullende informatie gevraagd. Deze informatie hebben wij nog niet ontvangen.

Welke informatie nog nodig

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

- 1) De titel van de Niet-technische samenvatting moet in het Nederlands zijn, omdat het bedoeld is voor het Nederlandse publiek. We ontvangen graag een aangepaste versie van uw NTS.
- 2) De titel vermeld op elke bijlage dierproeven moet overeenkomen met de titel van de proeven opgenomen in het projectvoorstel. We verzoeken u om de bijlagen dierproeven aan te passen en ze naar ons toe te sturen.
- 3) In uw project beschrijft u eerst een aantal stoffen in SPF kippen te willen testen en de beste kandidaten daarna in commerciële kippen. Het is voor ons niet duidelijk waarom het niet mogelijk is om de stoffen direct in commerciële kippen te testen, aangezien deze kippen het doeldier zijn. In het kader van vermindering verzoeken we u om uit te leggen waarom er voor deze experimentele opzet is gekozen.

Opsturen binnen zeven dagen

Wij willen u de mogelijkheid bieden alsnog aan ons verzoek te voldoen. Dit kan door binnen zeven dagen na de datum van deze brief de gegevens te sturen. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Wanneer wij de aanvullende informatie niet binnen de gestelde termijn hebben ontvangen, kunnen wij uw aanvraag buiten behandeling stellen.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.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.

Datum

24 maart 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016429

Centrale Commissie Dierproeven

Boehringer Ingelheim
Animal Health Operations bv

25 maart 2016

Betreft

Uw kenmerk: AVD224002016429

Geachte leden van de CCD,

Ons kenmerk: 

Op 10 maart 2016 heeft de CCD aanvullende informatie gevraagd m.b.t. project
aanvraag AVD224002016429. De vraag van de CCD luidt als volgt:

*Het door u uitgebrachte advies aan de CCD is zwaarwegend. De stappen in het
beoordelingsproces en de ethische afweging moeten navolgbaar zijn. Het
huidige advies bevat een standaard tekst onder de ethische afweging met 'wel
(niet)' zinnen. Het is dus niet duidelijk of de doeleinden wel of niet het gebruik
van dieren rechtvaardigden bijvoorbeeld. Daardoor kan de CCD uw ethische
afweging voor dit project niet volgen. Daarnaast is de inschatting van het
belang van de doelstelling van groot belang voor het maken van een ethische
afweging. En in uw advies staat dat de DEC dit aspect niet heeft besproken.
De CCD zou graag van u willen weten hoe de DEC de verschillende elementen
uit het projectvoorstel heeft laten meewegen bij de ethische afweging en waar
knelpunten kunnen liggen.*



 C.J. van Houtenlaan 36
 1381 CP WEESP
 Postbus 36
 1380 AA WEESP
 The Netherlands
www.boehringer-ingelheim.nl

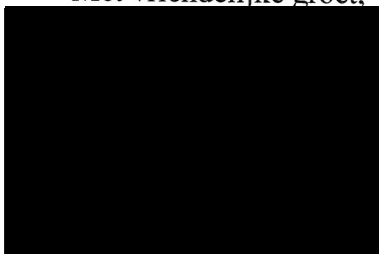
Antwoord: De DEC ontvangt van de onderzoeker een aanvraag waarin het
belang van het onderzoek wordt beschreven (sectie 3.3 in de CCD aanvraag).
Daarnaast vermeldt de onderzoeker in de aanvraag welk ongerief voor de
dieren verwacht wordt. De onderzoeker maakt zelfstandig een afweging van de
balans tussen ongerief en belang. De DEC beoordeelt het door de onderzoeker
vermelde belang en verwachte ongerief en toetst de afweging van die twee. In
het geval de DEC het belang of het ongerief anders inschat dan wordt dat aan
de onderzoeker gemeld en volgt er een discussie over de inschatting. Als de
DEC het eens is over het belang en het ongerief (dat hoeft niet in lijn te zijn
met de mening van de onderzoeker) maakt de DEC haar eigen afweging. Dit
leidt tot een advies zoals vermeld in de aanvraag. In het geval van aanvraag

 Deutsche Bank: 26.51.75.240
 IBAN nr.: NL52DEUT0265175240
 Handelsregister: 55530133 Alkmaar
 BTW nr.: NL851752858B01

AVD224002016429 heeft de DEC vragen gesteld over het door de onderzoeker ingeschatte ongerief (zie A7 waarin gevraagd is of de ongerief classificatie wel correct is omdat niet zeker was dat de vaccins bescherming bieden). Aangenomen mag worden dat de DEC het belang en het ongerief zoals ingeschat door de onderzoeker steunt omdat in het advies geen aanpassing van de inschatting gevraagd is. Bij haar afweging is de DEC tot een positief besluit gekomen dus ook in de afweging van belang en ongerief is de DEC niet tot een ander oordeel gekomen dan de onderzoeker. In het DEC advies is onder C3 aangegeven "Dit is niet door de DEC besproken". Daarmee wordt bedoeld op het feit dat de DEC niet het belang een categorie toekent zoals in het formulier is aangegeven (essentieel / substantieel / reëel / beperkt). Ten onrechte is daarmee de indruk gewekt dat de DEC het belang van de doelstelling niet onderschrijft. Dat doet de DEC dus wel wat blijkt uit het positief advies.

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd om uw afwegingen te voltooien.

Met vriendelijke groet,



25 mei 2016

Betreft: Aanvullende informatie vergunningsaanvraag

Referentie: AVD224002016429

Datum: 29-maart-2015

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Op 10 maart 2016 heb ik uw brief ontvangen over enkele onduidelijkheden in de projectaanvraag met aanvraagnummer AVD224002016429. Hieronder heb ik de aanpassingen en antwoorden op uw vragen en opmerkingen samengevat.

1) De titel van de NTS dient in het Nederlands te zijn gesteld, niet in het Engels.

Antwoord: De titel is in het Nederlands opgesteld;

2) De titel vermeld op elke bijlage dierproeven moet overeenkomen met de titel van de proeven opgenomen in het projectvoorstel. We verzoeken u om de bijlagen dierproeven aan te passen en ze naar ons toe te sturen.


Antwoord: De titels op de bijlagen zijn aangepast;

3) In uw project beschrijft u eerst een aantal stoffen in SPF kippen te willen testen en de beste kandidaten daarna in commerciële kippen. Het is voor ons niet duidelijk waarom het niet mogelijk is om de stoffen direct in commerciële kippen te testen, aangezien deze kippen het doeldier zijn. In het kader van vermindering verzoeken we u om uit te leggen waarom er voor deze experimentele opzet is gekozen.

Antwoord: Het selecteren van vaccin kandidaten gaat met behulp van challengemodellen welke zijn ontwikkeld in SPF kippen en veiligheid- en werkzaamheid-modellen volgens Europese Farmacopee (EP) welke eveneens zijn ontwikkeld in SPF dieren omdat de vacinkandidaten voor registratie zullen moeten voldoen aan de EP criteria. Het uiteindelijk bepalen van de minimale immuniserende dosis, welke van belang is voor de productie van het vaccin, vindt plaats in het doeldier, namelijk commercieel verkrijgbare dieren met verkregen maternale immuniteit (MDA) omdat deze zouden kunnen interfereren met de werking van het vaccin.

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,





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.
- 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 |
| 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.

[201602.1 Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines in SPF birds]

De werkzaamheid van maximaal zes verschillende recombinante vaccinkandidaten, per vaccinkandidaat twee doseringen, wordt getest door middel van een challenge met elk van één van de vier verschillende pathogenen waartegen het gevaccineerde dier beschermd zal moeten zijn wanneer het virale eiwit van het vaccin tot expressie wordt gebracht. De mate van bescherming en hoogte van de antilichaamtiter op 14, 21, en 28 dagen post vaccinatie zijn primaire uitkomstparameters.

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.

De vaccinkandidaten worden per twee getest (dus drie dierproeven in totaal). Per vaccinkandidaat worden twee doseringen getest. De werkzaamheid van het vaccin wordt getest met een challenge met één van 4 verschillende pathogenen.

Per dierproef worden 2 (doseringen) x 8 (2 vaccinkandidaten x 4 pathogenen) groepen van 10 dieren gevaccineerd met een recombinant vaccin. Ter controle van de challenge worden 4 groepen (4 pathogenen) van 10 dieren gebruikt. Ter controle van de vaccinatie worden 4 groepen (4 monovalente vaccins/benchmarkers) van 10 dieren gebruikt. Ter controle voor ciliostasis score worden 5 dieren gebruikt, echter door verdelen van de ciliostasis over twee dagen in totaal 10 dieren nodig. Ter controle van de SPF status van de dieren worden 5 dieren op de dag van vaccinatie bloed afgenomen door middel van decapitatie.

Op de dag van uitkomst worden de 2x8 groepen, 2x benchmarker groepen subcutaan gevaccineerd, en 2x benchmarker groepen oculair.

Op 14, 21 en 28 dagen post vaccinatie wordt 1-2 ml bloed afgenomen en antilichaamtiter bepaald.

Op 4 weken post vaccinatie worden de gevaccineerde groepen alsook de 4x challenge controle groepen gechallengeerd met één van vier verschillende pathogenen.

Afhankelijk van het pathogeen worden de dieren klinisch beoordeeld tot 14 dagen post challenge, of van de dieren op 10 dagen post challenge de bursa tijdens sectie verwijderd, of op 6 of 7 dagen post challenge de ciliostasis score bepaald.

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

Het aantal dieren per groep is 10. De doel van de proef is selectie van de beste vaccinkandidaat op basis van primaire (prescreening resultaten op het lab voor wat betreft mate van expressie ten opzichte van de benchmarkers), secundaire (morbiditeit/mortaliteit/bursa lesion score/ ciliostasis), en tertiaire (antilichaamtiter) selectiecriteria.

Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2e groep 70% bescherming. Er is pas een significante verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significante verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%.

Het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende om te bepalen welke vaccin kandidaten uitgesloten moeten worden van vervolg onderzoek op basis van zowel primaire, secundaire, als tertiaire selectie criteria. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

B. De dieren

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

Drie dierproeven met per dierproef 255 dieren = totaal 765 SPF kippen van 1 dag tot maximaal 6 weken 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 het benodigde onderscheidend vermogen om vaccin kandidaten uit te kunnen sluit op basis van zowel primaire als secundaire selectie criteria. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

Door het combineren van vaccinkandidaten kan het aantal controle-dieren worden gereduceerd.

Indien na de eerste dierproef blijkt dat de benchmarker groepen voldoende informatie hebben opgeleverd zullen deze groepen in dierproef 2 en 3 komen te vervallen.

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.

Geen van de vaccin kandidaten zijn voor dit doel al gebruikt of getest.

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

X 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.

De dieren worden gehuisvest in een isolator volgens de eisen van 2010/63/EU waarbij zitstokken als verrijkmateriaal worden aangeboden echter met uitzondering dat vanaf 7 dagen leeftijd de dieren gehuisvest worden op een volledige roostervloer zonder bedding. Het aanbieden van bedding in een isolator geeft een verhoogd risico op obstructie van het mestdesinfectie systeem en daarmee risico op ongewild vrijkomen van pathogenen in het milieu.

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?

X 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.

X 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; 2x fixatie voor toediening; 2x toediening; fixatie voor 3 bloedafnames; driemaal 1-2ml bloedafname; huisvesting in een isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

30 (ND challenge controle dieren) van 765 dieren = 3.9 %

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.

30 dieren = 3.9% ernstig ongerief (ND challenge controlegroep)

690 dieren = 90.2% matig ongerief (gevaccineerde challenge en restant challenge controlegroepen)

45 dieren = 5.9% licht ongerief (ciliostasis controle groep en gedecapiteerde dieren voor controle SPF status)

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 volgens protocol aangeboden voor sectie (zodat ciliostasis of bursa score kan worden bepaald) of zijn in aanraking geweest met een ND virus en kunnen niet worden hergebruikt.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



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.
- 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 |
| 3.4.4.2 | Toegepast onderzoek |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

201602.2 Evaluation of the efficacy of a recombinant HVT vaccine in commercial broilers]

Van dierproef 3.4.4.1 wordt de meest geschikte kandidaat geselecteerd en wordt de werkzaamheid in dieren met MDA van drie doseringen, bepaald aan de hand van de resultaten van 201602.1, getest door middel van een challenge met elk van één van de vier verschillende pathogenen waartegen het gevaccineerde dier beschermd zal moeten zijn wanneer het virale eiwit van het vaccin tot expressie wordt gebracht. De mate van bescherming en hoogte van de antilichaamtiter op 14, 21, en 28 dagen post vaccinatie zijn primaire uitkomstparameters.

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.

Van de vaccinkandidaat worden drie doseringen getest. De werkzaamheid van het vaccin wordt getest met een challenge met één van 4 verschillende pathogenen.

Drie (doseringen) x 4 (pathogenen) groepen van 10 commerciële dieren worden gevaccineerd met een recombinant vaccin. Ter controle van de challenge worden 4 groepen (4 pathogenen) van 10 SPF dieren gebruikt en 4 groepen (4 pathogenen) van 10 commerciële dieren gebruikt. Ter controle van de vaccinatie worden 4 groepen (4 monovalente vaccins/benchmarkers) van 10 commerciële dieren gebruikt. Ter controle voor ciliostasis score worden 10 dieren gebruikt (5 SPF en 5 commercieel), echter door verdelen van de ciliostasis over twee dagen in totaal 20 dieren nodig. Voor het bepalen van een MDA baseline worden 10 commerciële dieren op dag van vaccinatie gedecapiteerd voor bloedafname.

Op de dag van uitkomst worden de 12 groepen, 2x benchmarker groepen subcutaan gevaccineerd, en 2x benchmarker groepen oculair.

Op 14, 21 en 28 dagen post vaccinatie wordt 1-2 ml bloed afgenomen en antilichaamtiter bepaald.

Op 4 weken post vaccinatie worden de gevaccineerde groepen alsook de 8xchallenge controle groepen gechallengeed met één van vier verschillende pathogenen.

Afhankelijk van het pathogeen worden de dieren klinisch beoordeeld tot 14 dagen post challenge, of van de dieren op 10 dagen post challenge de bursa tijdens sectie verwijderd, of op 6/7 dagen post challenge de ciliostasis score bepaald.

Bij onvoldoende resultaten kan de dierproef worden herhaald met de tweede meest geschikte kandidaat.

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

Het aantal dieren per groep is 10. De doel van de proef is selectie van de beste dosering op basis van primaire (morbiditeit/mortaliteit/bursa lesion score/ ciliostasis) en secundaire (antilichaamtiter)selectiecriteria in commerciële dieren.

Een Fischer Exact test (met $p < 0.05$) laat zien dat er geen statistisch significant verschil is tussen twee groepen (van $n=10$) waarbij 1 groep 100% bescherming heeft en een 2^e groep 70% bescherming. Er is pas een significante verschil tussen 100% en 60%. Bij twee groepen van $n=20$, is er geen significante verschil tussen 100% en 80% maar wel tussen 100% en 75%.

Het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende om te bepalen of de vaccin kandidaat verder zal worden ontwikkeld tot vaccin. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

B. De dieren

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

Maximaal twee dierproeven met per dierproef 270 dieren waarvan 50 SPF dieren en 220 commercieel dieren van 1 dag tot 6 weken leeftijd. Totaal 540 dieren (100 SPF en 440 commercieel).

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.

Het onderscheidend vermogen van de huidige proef opzet met $n=10$ is voldoende om te bepalen of de vaccin kandidaat verder zal worden ontwikkeld tot vaccin. In de huidige selectie fase, is een hoger onderscheidend vermogen (met bijvoorbeeld $n=20$) daarom niet nodig en de extra 'zekerheid' van grotere aantallen niet opweegt tegen dierenwelzijn.

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.

Geen van de vaccin kandidaten zijn voor dit doel al gebruikt of getest.

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

X 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.

De dieren worden gehuisvest in een isolator volgens de eisen van 2010/63/EU waarbij zitstokken als verrijkmateriaal worden aangeboden echter met uitzondering dat vanaf 7 dagen leeftijd de dieren gehuisvest worden op een volledige roostervloer zonder bedding. Het aanbieden van bedding in een isolator geeft een verhoogd risico op obstructie van het mestdesinfectie systeem en daarmee risico op ongewild vrijkomen van pathogenen in het milieu.

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?

X 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.

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

X 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; 2x fixatie voor toediening; 2x toediening; fixatie voor 3 bloedafnames; driemaal 1-2ml bloedafname; huisvesting in een isolator.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

20 van 540 dieren = 3.7 %

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.

20 dieren = 3.7% ernstig ongerief (ND challenge controlegroep)

460 dieren = 85.2% matig ongerief (gevaccineerde challenge en restant challenge controlegroepen)

60 dieren = 11.1% licht ongerief (ciliostasis controle groep en controle MDA)

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 volgens protocol aangeboden voor sectie (zodat ciliostasis of bursa score kan worden bepaald) of zijn in aanraking geweest met een ND virus en kunnen niet worden hergebruikt.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV

J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP WEESP



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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD224002016429

Bijlagen

1

Datum 26 april 2016

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 18 februari 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines" met aanvraagnummer AVD224002016429. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 29 maart 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. U heeft op de vraag van de CCD gereageerd en uitgelegd waarom het onderzoek in SPF en in commerciële kippen moet worden uitgevoerd. Naar aanleiding van deze communicatie heeft u de NTS en de bijlages dierproeven aangepast.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De specifieke voorwaarde is gesteld in het kader van de 3 V's en het dierenwelzijn, omdat de te testen vaccinkandidaten niet voor aanvang van het project bekend zijn.

De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, sublid 1a van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel.

U kunt met uw project "Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines" starten. De vergunning wordt afgegeven van 26 april 2016 tot en met 1 maart 2021. De looptijd van de vergunning wijkt af omdat de startdatum in de aanvraag in het verleden ligt.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1, sublid 1d en lid 3, in 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. Dit advies is opgesteld op 18 februari 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet. Wij hebben de DEC om aanvullende informatie gevraagd. Op 25 maart 2016 heeft de DEC gereageerd op onze vragen. De DEC heeft gereageerd op het verzoek van de CCD tot aanpassing van het advies, en haar werkwijze uitgelegd.

Wij kunnen ons niet geheel vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Het advies van de DEC was onvoldoende onderbouwd om als grondslag voor dit besluit te kunnen dienen. De CCD heeft de aanvraag en alle onderliggende stukken bekeken en is daarna tot een oordeel gekomen.

De in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van 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 nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

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

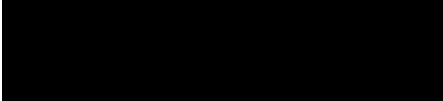
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

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

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:


mr. drs. H.M. van der Gaag-Halbertsma
plv Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV

Adres: Postbus 36

Postcode en plaats: 1380 AA WEESP

Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 26 april 2016 tot en met 1 maart 2021, voor het project "Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines" met aanvraagnummer AVD224002016429, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO. Hierbij is afgeweken van het DEC-advies omdat het advies van de DEC was onvoldoende onderbouwd om als grondslag voor dit besluit te kunnen dienen. De CCD heeft desalniettemin de aanvraag en alle onderliggende stukken bekeken en is daarna tot een oordeel gekomen.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]
De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 18 februari 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per op 18 februari 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 29 maart 2016;
- c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 18 februari 2016, ontvangen op 18 februari 2016 en aangevuld op 25 maart 2016.
- d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 29 maart 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Evaluation of the efficacy of different recombinant HVT vaccines in SPF birds	Kippen	765	4% Ernstig 90% Matig 6 % Licht	
Evaluation of the efficacy of a recombinant HVT vaccine in commercial	Kippen	540	4% Ernstig 85% Matig 11% Licht	

Voorwaarden

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

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk 1 maart 2022 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 de dierproeven conform de vergunning waren.

Specifieke voorwaarde:

De vergunning wordt afgegeven onder de voorwaarde dat de selectie van de te testen vaccinkandidaten met de Instantie voor Dierenwelzijn wordt afgestemd.

Algemene voorwaarde:

In artikel 10, sublid 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 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 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 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

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

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.

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.

Inventaris Wob-verzoek W17-18									
nr.	document NTS 2016563	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		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 oud			x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven			x					
5	DEC-advies				x		x	x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Verzoek en reactie aanvulling aanvraag				x		x	x	
8	Niet-technische samenvatting nieuw	x							
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x	



24 MEI 2016

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

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

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

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

Naam instelling of organisatie Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv

Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde

KvK-nummer 55530133

- 1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

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 Dhr. Mw.

Functie

Afdeling Animal Investigations Group

Telefoonnummer

E-mailadres

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

(Titel) Naam en voorletters Dhr. 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 - 6 - 2016 |
| Einddatum | 1 - 6 - 2021 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Ontwikkeling Marek challenge model voor het testen van 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 € 935 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
- bijlagen*

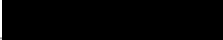
6 Ondertekening

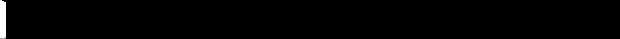
- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

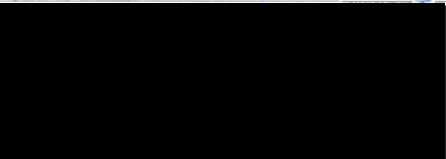
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan 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 20 - mei - 2016

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.
- 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. **Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model**

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translatieel 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.

[201603]

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 ongeveer 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.

In een eerder project (201502) is een challenge model ontwikkeld met de zeer virulente plus (vv+) stam 648a. Dit model is (en wordt) gebruikt om vaccinkandidaten te selecteren met een betere werkzaamheid dan de huidige commercieel verkrijgbare vaccins tegen het vv+ Marek virus, welke wereldwijd in het veld in toenemende mate voorkomt.

Het vv+ challenge model is echter ongeschikt voor de verdere ontwikkeling van het vaccin tot geregistreerd product omdat het 'relative protection percentage' met dit model van 80% zoals vereist door de Europese Pharmacopee (EP) monograaf 0589 niet kan worden gehaald. Een nieuw challenge model met een virulent en een zeer virulent phenotype dient ontwikkeld te worden om de veiligheid en werkzaamheid, zoals beschreven in de EP, te kunnen testen.

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 doelstelling van dit project is het ontwikkelen van twee challenge modellen welke voldoen aan de vereisten van de EP waarmee onder andere de vaccinkandidaten van project 201502, en 201604 verder kunnen worden ontwikkeld tot geregistreerd product.

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, van vaccins) als indirect (vanwege uitbraken van de ziekte waaronder in gevaccineerde koppels). Preventie van de ziekte is alleen mogelijk door een (wettelijk verplichte) vaccinatie met een veilig en werkzaam vaccin. Alleen op deze manier kunnen uitbraken voorkomen worden die het dierwelzijn aantasten, en het produceren van gezonde voedselproducerende dieren in gevaar brengt.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Het project bestaat uit twee vergelijkbare dierproeven voor het ontwikkelen van twee verschillende challengemodellen.

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

Het project bestaat uit een dosis titratie van een virulente en zeer virulente Marek's virus in kippen voor het vinden van de juiste dosis voor een challenge model dat voldoet aan de eisen van de Europese Farmacopee.

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.

Beide dierproeven zijn benodigd voor het behalen van de doelstelling. Het betreft wettelijk voorgeschreven onderzoek waarbij geen fasering mogelijk is.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	201603.1 Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project **Ontwikkeling Marek challenge model voor het testen van vaccins**
- 1.2 Looptijd van het project **5 jaar**
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) **Marek / pluimvee/ challengemodel/ vaccin**

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
 - Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
 - Hoger onderwijs of opleiding
 - Forensisch onderzoek
 - Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten gemaakt door preventieve vaccinatie en economische schade bij uitbraken. De ziekte van Marek komt wereldwijd voor en ondanks de wettelijk verplichte vaccinatie komen geregeld uitbraken voor onder gevaccineerde koppels dieren door de opkomst van nieuwe agressieve stammen. Het virus is zeer besmettelijk en jonge kuikens zijn zeer gevoelig voor infectie. Ondanks dat dieren vanaf 16 weken niet meer ziek kunnen worden, blijven reeds besmette dieren levenslang virus uitscheiden. Behandeling van de ziekte is niet mogelijk en bestrijding is gericht op voorkomen van de ziekte. Voor het ontwikkelen van een vaccin is een challenge model nodig om de vaccinkandidaten volgens wettelijk voorgeschreven veiligheid- en werkzaamheid dierproeven te kunnen testen.**

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
Het voorkomen van de ziekte van Marek is alleen mogelijk door een (wettelijk verplichte) vaccinatie met een veilig en werkzaam vaccin. Alleen op deze manier kunnen uitbraken voorkomen worden die het welzijn van de dieren aantast, en het produceren van gezonde voedselproducerende dieren in gevaar brengt. Met dit project wordt een robuust challenge model ontwikkeld waarmee nieuwe vaccins kunnen worden getest.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
**Diersoort: Kippen
Maximaal 240 dieren**
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
Voor het testen van de veiligheid en werkzaamheid van het vaccin wordt een robuust challengemodel ontwikkeld waarbij dieren het virus krijgen toegediend en ziekteverschijnselen kunnen gaan vertonen. Dieren die ziek worden kunnen matig tot ernstig ongerief ondervinden.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
**Matig ongerief: maximaal 72 dieren
Ernstig ongerief: maximal 168 dieren**
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
De dieren worden in het kader, of na afloop van de dierproef gedood.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
Het model is wettelijk voorgeschreven en staat beschreven in de Europese Pharmacopeia.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
Het aantal dieren per groep is gebaseerd op de aantallen zoals beschreven in de Europese Farmacopee.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
Kippen zijn het doeldier en kunnen niet worden vervangen voor een andere diersoort.

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

De dieren worden dagelijkse klinisch geïnspecteerd en bij ziekte of aantasting van het welzijn worden de inspecties opgevoerd zodat het humane eindpunt beter kan worden bepaald.

De dierproeven worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



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.
- 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 |
|----------------|----------------------------|
| 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.

[201603.1 Titration of a virulent and very virulent MDV challenge model in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model]

Voor het testen van de werkzaamheid en veiligheid van een vaccin tegen de ziekte van Marek wordt een wettelijk voorgeschreven challenge-model gebruikt waarmee de immunogeniteit van gevaccineerde dieren en susceptibiliteit van ongevaccineerde dieren kan worden aangetoond zoals staat beschreven in de Europese Farmacopee monografie 0589. Voor dit doel moet een dosis van een virulente en zeer virulente stam worden gevonden die bij tenminste 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.

Vier verschillende doseringen van het virulente en vier doseringen van het zeer virulente virus worden in 0.2ml intramusculair toegediend aan 8 groepen van 30 dieren op zeven-dagen-leeftijd. Alle dieren worden tot 70 dagen na challenge geobserveerd.

Dierproef 1

Groep	Virus	Dosis	Aantal dieren
1	Virulente MDV	Onverdund	30
2	Virulente MDV	1:10	30
3	Virulente MDV	1:100	30
4	Virulente MDV	1:1000	30
5	Zeer virulente MDV	Onverdund	30

6	Zeer virulente MDV	1:10	30
7	Zeer virulente MDV	1:100	30
8	Zeer virulente MDV	1:1000	30

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

Het aantal dieren is volgend EP monografie 0589.

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. 240 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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

Het aantal dieren per groep, en diersoort, is gebaseerd op de aantallen en diersoort zoals beschreven in de Europese Farmacopee monografie 0589 zodat twee wettelijk voorgeschreven challenge modellen kunnen worden ontwikkeld waarvan de toegediende dosis virus bij tenminste 70% van de ongevaccineerde dieren klinische verschijnselen veroorzaakt. Om deze dosis te vinden is het nodig om verschillende doseringen tegelijk te testen zodat een dosis titratie curve kan worden bepaald. Om het punt van omslag (70%) zo goed mogelijk te kunnen bepalen worden 4 doseringen per stam getest. Vervanging, vermindering, en verfijning is niet mogelijk omdat het wettelijk voorgeschreven onderzoek 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 een study report. Dieren worden gehuisvest in een faciliteit 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 doel van de proef is het ontwikkelen van twee challengemodellen die met deze stammen nog

niet ontwikkeld zijn.

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 omdat pijnbestrijding de verschijnselen kunnen couperen waardoor het humane eindpunt wordt uitgesteld. Verder worden dieren 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; toediening challenge intramusculair op zeven-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?

70% van 240 dieren = 168 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.

168 dieren = 70% ernstig ongerief

72 dieren = 30% matig ongerief

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 met een virulente of zeer virulente MDV stam.

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

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer

Nog niet bekend

2. Titel van het project

Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model

3. Titel van de NTS

Ontwikkeling Marek challenge model voor het testen van vaccins

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
- wijziging van vergunning met nummer

5. Contactgegevens DEC:

- DEC BI Weesp

-

-

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

ontvangen door DEC 24 maart 2016

aanvraag compleet 24 maart 2016

in vergadering besproken 04 april 2016

aanpassing aanvraag 20 mei 2016

advies aan CCD 20 mei 2016

7. Eventueel horen van aanvrager

- In vergadering van 04 april 2016 heeft de onderzoeker het project toegelicht en vragen van de DEC beantwoord
- Plaats Weesp
- Aantal aanwezige DEC-leden 6, 1 lid heeft via email en telefonsich inbreng gehad
- Aanwezige (namens) aanvrager

- Strekking van de vragen en antwoorden

Project

Vraag DEC: hoe weet je dat de vv stam niet vergelijkbaar is met de vv+ stam uit project 201502?

20 mei 2016

Antwoord onderzoeker: de stammen gebruikt voor 201502 en voor 201603 zijn geheel verschillende stammen met een ander virulentie profiel en er is geen risico dat ze vergelijkbaar zijn.

Bijlage 3.4.4.1

Vraag DEC: kan de dosering niet voor één van de stammen worden uitgezocht en vervolgens vertaald naar de andere stam. Antwoord onderzoeker: de 2 stammen zijn geheel verschillend en daarom moet voor iedere stam afzonderlijk de meest geschikte dosering worden bepaald.

Vraag DEC: Bij geconstateerd ongerief kan humaan eindpunt worden toegepast, kan de onderzoeker nauwkeuriger aangeven op welke criteria het humaan eindpunt wordt toegepast? Antwoord onderzoeker: er zit nogal wat variatie in het klinisch beeld en het verloop van de ziekte, daarom is het niet mogelijk om in meer detail aan te geven wanneer wel en niet een humaan eindpunt wordt toegepast.

Vraag DEC: waarom wordt geen pijnbestrijding toegepast? Antwoord onderzoeker: pijnbestrijding zal alleen verschijnselen maskeren en de toepassing van humaan eindpunt verhinderen omdat er onvoldoende duidelijk kan worden vastgesteld dat het dier is aangedaan of niet.

Vraag DEC: kan gestart worden met b.v. de laagste dosering en dan van daaruit opbouwen, dat bespaart wellicht een doseringsgroep. Antwoord onderzoeker: dat kan niet omdat de verschijnselen gevonden bij verschillende doseringen in een curve worden uitgezet en door de verschillende punten kan zodoende de optimale dosis nauwkeuriger worden vastgesteld.

Vraag DEC: Is de uitkomst van de proef specifiek voor deze batch challenge materiaal of is de uitkomst breder toepasbaar? Antwoord onderzoeker: de uitkomst is specifiek voor deze batch challenge virus en kan niet geëxtrapoleerd worden naar andere partijen.

- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
Project

Uit de gedachtenwisseling met onderzoeker blijkt dat het project niet in stukken kan worden opgesplitst omdat het wettelijk voorgeschreven is. De onderzoeker zal dit verduidelijken in de aanvraag.

De DEC vraagt om een uitgebreidere beschrijving van het belang van het project zoals ook mondeling in de vergadering is toegelicht.

In de titel van het project wordt gesproken over ontwikkelen van een model terwijl het model vast ligt in de EP. Daarom graag titel aanpassen en aangeven dat het gaat om het vinden van de juiste dosis.

Bijlage 3.4.4.1

De DEC wil graag meer informatie vermeld zien onder de 3 V's, zoals besproken in vergadering.

Bovenstaande aanpassingen zijn verwerkt in de definitieve aanvraag voor de CCD.

8. Correspondentie met de aanvrager

- Niet van toepassing

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

- Niet van toepassing

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag
3. De DEC is competent om hierover te adviseren
4. De contact persoon van de DEC ([REDACTED]) is ook de gemachtigde van de vergunninghouder maar is geen lid van de DEC en neemt ook niet deel aan de besluitvorming van de DEC

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:
 - ≡ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord
 - uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
 - uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
 - ≡ uitgevoerd volgens een wettelijk voorschrift. Het project op zichzelf is niet wettelijk vereist
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en)
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang op basis van het feit dat dit model nodig is voor de ontwikkeling van een Marek vaccin dat een verbetering is ten opzichte van de beschikbare vaccins. Tevens draagt daaraan bij dat andere innovatieve vaccins voor pluimvee die bij BI in ontwikkeling zijn niet op de markt gebracht kunnen worden zonder dat er een vrijwel volledig pakket aan producten beschikbaar is (waaronder Marek vaccin).
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De haalbaarheid van het project is goed omdat er veel ervaring met Marek vaccin binnen het bedrijf aanwezig is (zowel in Weesp als in Hannover).
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

20 mei 2016

geclassificeerd. Dit type onderzoek is binnen de faciliteiten in Weesp veelvuldig uitgevoerd en de betrokkenen hebben een goed beeld van wat er aan ongerief te verwachten is.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen** omdat het beschreven model vereist is door de EP.
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. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Het beschreven model is vereist door de EP.
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. Het beschreven model is vereist door de EP.
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, dier of milieu

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 7 juli 2016 17:06
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Aanvulling AVD224002016563

Categorieën: Dossier: [REDACTED]

Beste [REDACTED],

Dinsdag 5 juli ontving ik het verzoek tot verhelderen van enkele onduidelijkheden in de aanvraag voor een projectvergunning met aanvraagnummer AVD224002016563.

De verschillende vragen zullen hieronder toegelicht worden.

Vraag: In de NTS is aangegeven dat het project ‘Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie’ betreft. In het Projectvoorstel is ‘Translationeel of toegepast onderzoek’ aangekruist. Welke categorie is bij dit project van toepassing?

Antwoord: De juiste categorie is translationeel of toegepast onderzoek en zal worden gecorrigeerd in de NTS. De gecorrigeerde NTS zal via NetFTP worden aangeleverd.

Vraag: Kunt u aangeven wat de herkomst is van de dieren?

Antwoord: SPF eieren worden aangeleverd op de dierfaciliteit en binnen de faciliteit uitgebreed. Zowel vrouwelijke als mannelijke dieren worden gebruikt.

Vraag: In het Projectvoorstel onder 3.4.3 schrijft u ‘Beide dierproeven zijn benodigd...’. Doelt u hierbij op het virulente en het zeer virulente virus die beide in Bijlage 3.4.4.1 zijn beschreven?

Antwoord: Dat is correct. Beide dierproeven die in bijlage 3.4.4.1 zijn beschreven zijn benodigd.

Vraag: De DEC heeft in haar advies aangegeven dat de titel suggereert dat u een nieuw model gaat ontwikkelen, terwijl het de juiste dosis betreft. De titel van de NTS lijkt hierop niet te zijn aangepast. Kunt u een nieuwe NTS sturen met de juiste titel en indien van toepassing de juiste categorie van het project?

Antwoord: De titel is aangepast. De gecorrigeerde NTS zal via NetFTP worden aangeleverd.

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Sent: dinsdag 5 juli 2016 15:30
To: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Subject: Aanvulling AVD224002016563

Geachte [REDACTED],

Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project “Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment

of an EP-compliant MDV challenge model” met aanvraagnummer AVD224002016563. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden.

Welke informatie nog nodig

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

In de NTS is aangegeven dat het project ‘Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie’ betreft. In het Projectvoorstel is ‘Translationeel of toegepast onderzoek’ aangekruist. Welke categorie is bij dit project van toepassing?

Kunt u aangeven wat de herkomst is van de dieren?

In het Projectvoorstel onder 3.4.3 schrijft u ‘Beide dierproeven zijn benodigd...’. Doelt u hierbij op het virulente en het zeer virulente virus die beide in Bijlage 3.4.4.1 zijn beschreven?

De DEC heeft in haar advies aangegeven dat de titel suggereert dat u een nieuw model gaat ontwikkelen, terwijl het de juiste dosis betreft. De titel van de NTS lijkt hierop niet te zijn aangepast. Kunt u een nieuwe NTS sturen met de juiste titel en indien van toepassing de juiste categorie van het project?

Leges

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

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

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. U kunt de NTS aanleveren via NetFTP, de overige vragen kunt u per e-mail beantwoorden. Als u de informatie deze week aanlevert, kan uw aanvraag de komende vergadering behandeld worden.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl



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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD224002016563
Bijlagen

1

Datum 20 juli 2016
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model" met aanvraagnummer AVD224002016563. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 7 juli 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Er zijn vragen gesteld over de categorie(ën) van het project en de herkomst van de dieren. Ook is er een nieuwe NTS opgevraagd.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1a van de wet wordt gesteld om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model" starten. De vergunning wordt afgegeven van 20 juli 2016 tot en met 1 juni 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Beoordeling achteraf

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

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 20 mei 2016. 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. Dit advies van de commissie, nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Er worden aanvullend algemene voorwaarden gesteld.

Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van 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 nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

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


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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:


Ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV (BIAHO)
Adres: J.C. van Houtenlaan 36
Postcode en plaats: 1380 AA WEESP
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 20 juli 2016 tot en met 1 juni 2021, voor het project "Titration of a virulent and very virulent MDV challenge strain in chickens for the establishment of an EP-compliant MDV challenge model" met aanvraagnummer AVD224002016563, 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 20 mei 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 20 mei 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 7 juli 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 20 mei 2016, ontvangen op 20 mei 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 7 juli 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Toegepast onderzoek	Kippen /	240	70,00% Ernstig 30,00% Matig	

Voorwaarden

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

In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf.

Deze beoordeling zal uiterlijk september 2021 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 de dierproeven conform de vergunning waren. In artikel 10, lid 1 sub a 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 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 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 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

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

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.

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.