



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
	3.4.4.3	Toegepast onderzoek

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

[201604.3 Dose finding study of suitable candidate in the very virulent plus challenge model]

De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Het doel van dit experiment is het testen van de meest geschikte kandidaat uit 3.4.4.1 en 3.4.4.2 in commerciële dieren (met MDA) bij welke dosering het virus nog effectief genoeg is om een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn wanneer ze in aanraking komen met een zeer virulent plus (vv+) veldvirus. De werkzaamheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve werkzaamheid (volgens formule in de EP) meer of gelijk dan 80% is.

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

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de werkzaamheid getest door 30 commerciële dieren subcutaan een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren worden niet gevaccineerd ter validatie van het model, en ter vergelijking worden 30 ongevaccineerde commerciële dieren gebruikt om de susceptibiliteit van de dieren vast te stellen. Alle dieren worden maximaal 9 dagen post vaccinatie gechallengeerd met een hoeveelheid virus zodat van de ongevaccineerde groep minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en na 70 dagen geëuthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie. De dosering van het vaccin wordt naar aanleiding van de resultaten van 3.4.4.1 en 3.4.4.2

bepaald, waarbij de verdunningstappen rondom $10^{3.2}$ TCID₅₀ zo klein mogelijk zullen worden gekozen. Een overzicht van de verschillende groepen wordt in de volgende tabel weergegeven:

Groep	Vaccin dosis	dieren	Challenge	Aantal dieren
1	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
2	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
3	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
4	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
5	Control	SPF	Vv+	30
6	Control	MDA positief	Vv+	30

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; 150 commerciële dieren, bij voorkeur een ras dat genetisch dicht bij de SPF dieren ligt, en 30 SPF kippen, van 1 tot maximaal 79 dagen leeftijd.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

De aantallen dieren staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden 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 dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De vaccinkandidaat is voor dit doel nog niet 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

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Niet verenigbaar met de proef en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin (120 dieren); toediening challenge-materiaal (180 dieren) intramusculair op maximaal negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (90 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden

gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

120 dieren (50% groep 1-4, en groep 5 en 6) = 67%

K. Classificatie van ongerief

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

Ernstig 120 dieren

Matig 60 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

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
Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate
 3. Titel van de NTS
Ontwikkeling vaccin tegen de ziekte van Marek
 4. Type aanvraag:
 - ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
 5. Contactgegevens DEC:
 - DEC BI Weesp
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC 24 maart 2016
 - aanvraag compleet 24 maart 2016
 - in vergadering besproken 04 april 2016
 - anderszins behandeld via mail aanvullende informatie 13 mei 2016
 - aanpassing aanvraag 23 mei 2016
 - advies aan CCD 23 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 [REDACTED]
 - Strekking van de vragen en antwoorden
- Project

Vraag DEC: hoe wordt de combinatie van serotype 2 vaccin en HVT vaccin toegediend en wordt er een combinatie vaccin nu al geformuleerd? Antwoord onderzoeker: de twee componenten worden

23 mei 2016
uiteindelijk gecombineerd in 1 toediening maar kunnen in dit stadium nog niet als combinatie geproduceerd worden.

Vraag DEC: worden bewust niet pathogene stammen gebruikt voor het vaccin? Antwoord onderzoeker: ja, dit heeft als voordeel dat er minder risico is op restpathogeniteit in het geattenuerde vaccin.

Vraag DEC: komt het vv+ challenge materiaal uit project 201603? Antwoord onderzoeker: nee het komt uit project 201502.

Bijlage 3.4.4.1

Vraag DEC: zijn de 40 dieren die gechallengeed worden nodig? Antwoord onderzoeker: de 40 gechallengeed dieren zijn vereist volgens EP en dienen om aan te tonen dat de gebruikte kippen gevoelig zijn voor Marek virus en dat dus restpathogeniteit in het geattenuerde vaccin in deze dieren kan worden aangetoond.

Bijlage 3.4.4.2

Vraag DEC: waarom zijn er geen andere uitleesparameters meegenomen dan vermeld in de EP? Antwoord onderzoeker: er is geen informatie beschikbaar dat andere parameters een meerwaarde hebben voor het experiment maar die kunnen wel leiden tot meer ongerief (zoals bloedafname).

Vraag DEC: hoe wordt de dosis voor het challenge virus bepaald? Antwoord onderzoeker: de dosis komt uit de resultaten van project 201603.

Vraag DEC: waarom worden er twee challenge stammen gebruikt? Antwoord onderzoeker: het gaat om selectie van de beste kandidaat voor het vaccin en het is van te voren niet zeker of die het beste in de v of vv challenge kan worden geselecteerd.

Vraag DEC: er wordt vermeld dat er getest wordt met 1 dosis. Wat wordt beschouwd als 1 dosis? Antwoord onderzoeker: van Marek vaccins is bekend dat de dosis ongeveer 1000 TCID50 is om een goede bescherming te krijgen en toch veilig te zijn.

Vraag DEC: is het HVT materiaal eerder als vaccin getest? Antwoord onderzoeker: nee, dit wordt de eerste keer dat we het HVT materiaal als vaccin gaan testen.

Vraag DEC: de EP eis is een relatieve bescherming van 80%. Betekent dit dat 20% van de gevaccineerde dieren ook risico lopen op ernstig ongerief? Antwoord onderzoeker: dat is niet de verwachting. Er wordt uitgegaan van 100% bescherming van de gevaccineerde dieren en dus laag ongerief.

Vraag DEC: waarom wordt het vaccin subcutaan toegediend en het challenge materiaal intramusculair? Antwoord onderzoeker: het vaccin moet toegediend volgens EP met de methode die naar verwachting de minste bescherming geeft en dat is SC. Het challenge virus moet volgens EP IM worden toegediend.

Bijlage 3.4.4.3

Vraag DEC: is de groep met SPF dieren hier wel nodig? Antwoord onderzoeker: ja, het is belangrijk om te bevestigen dat er gechallengeed is met een materiaal dat bij onbeschermden dieren tot Marek verschijnselen leidt.

Vraag DEC: welke kandidaat wordt in dit onderzoek getest en welke dosis? Antwoord onderzoeker: de

23 mei 2016

beste kandidaat uit de eerste 2 proeven met de daarin gevonden beste dosis wordt in dit onderzoek getest.

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

De tekst van de aanvraag is in zijn geheel moeilijk te lezen, met name de combinatie van serotype 2 vaccin en HVT vaccin is niet goed te volgen. De onderzoeker zal de tekst verduidelijken.

Bij de beschrijving van het belang van het project moet aangegeven worden dat Marek vaccinatie van kippen wettelijk verplicht is waardoor het belang van een goed Marek vaccin ook helder wordt.

Bijlage 3.4.4.2

Uit het gesprek met de onderzoeker blijkt dat het HVT vaccin in dit stadium nog niet tegelijk met het serotype 2 vaccin kan worden toegediend. Dit moet beter worden vermeld in de aanvraag.

Boven tabel 2 is een regel blijven staan die geen functie heeft, deze moet verwijderd worden.

Onder sectie E is niet goed antwoord gegeven op de vraag, er moet aangevuld worden dat het vaccin materiaal nog niet eerder getest is.

Bijlage 3.4.4.3

In de tabel moet worden toegevoegd dat groepen 1 tot en met 4 MDA positieve dieren betreffen.

Onder B moet verbeterd worden dat het gaat om 150 commerciële dieren en 30 SPF dieren.

De onderzoeker heeft mondeling toegelicht hoe de keuze van de dosering onderbouwd wordt. Dit dient ook in de aanvraag vermeld te worden.

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum 04 april 2016

- Strekking van de vraag / vragen

De onderzoeker vermeldt in de aanvraag dat er een synergistische werking van serotype 2 vaccine en HVT vaccin verwacht wordt. Daar wil de DEC een onderbouwing van zien.

- Datum antwoord 13 mei 2016

- Strekking van het antwoord

De onderzoeker heeft twee literatuur documenten aangeleverd die beoordeeld zijn door een afgevaardigde van de DEC. De afgevaardigde heeft de documenten als voldoende onderbouwing beoordeeld.

- De antwoorden hebben niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

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
 - ⊖ 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 belang is substantieel omdat het beoogde Marek vaccin 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). Dit laatste is een combinatie van een dierwelzijnsbelang (beter vaccin voor pluimvee) en een commercieel belang.
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 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. De DEC komt tot dezelfde inschatting van het ongerief.
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

23 mei 2016

realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt omdat het beschreven model vereist is 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.

Deze afweging is gebaseerd op de onder A7 beschreven overwegingen, het onder C3 beschreven belang, de onder C4 beschreven haalbaarheid en het onder C6 beschreven ongerief.

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 unaniem genomen.

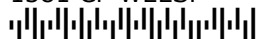


> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

[REDACTED]
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
AVD224002016570

Bijlagen

2

Datum 30 mei 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 27 mei 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016570. 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 (BIAHO)

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 juni 2016
Geplande einddatum: 1 juni 2021
Titel project: Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate
Titel niet-technische samenvatting: Ontwikkeling vaccin tegen de ziekte van Marek
Naam DEC: DEC BIAHO
Postadres DEC: postbus 36, (1380 AA Weesp)
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.441,-
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:

26 mei 2016



> 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
AVD224002016570

Bijlagen

2

Datum 30 mei 2016
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 30 mei 2016
Vervaldatum: 29 juni 2016
Factuurnummer: 16700570

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016570	€ 1.441,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.



> 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
Aanvraagnummer
AVD224002016570

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 6 juni 2016

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 27 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" met aanvraagnummer AVD224002016570. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

De Niet technische samenvatting bij uw aanvraag bevat een tikfout onder vraag 3.5. U kunt binnen veertien dagen een nieuwe Niet technische samenvatting sturen. Indien uw aanvraag wordt toegewezen zal de nieuwe Niet technische samenvatting op onze website geplaatst worden, of de bij uw aanvraag ingestuurde versie indien u geen nieuwe Niet technische samenvatting stuurt. U kunt de Niet technische samenvatting aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Onduidelijkheden

Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: De titels van deze bijlagen komen niet overeen met die genoemd in het projectvoorstel. Om er zeker van te zijn dat wij de juiste documenten beoordeling, is het van belang dat u dit consistent maakt.

Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: Uw project lijkt onvoldoende in overeenstemming met de heersende kennis en opvattingen op het gebied van de vervanging, vermindering en verfijning (3V) van dierproeven. U wordt verzocht bij alle drie de bijlagen dierproeven elk van de 3V's afzonderlijk te onderbouwen.

Bijlage 3.4.4.1: Gebruikt u dieren van beide geslachten en zo nee, kunt u dit onderbouwen?

Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.4: U beschrijft dat een deel van de dieren ernstig ongerief zal ondervinden. Waarom is het noodzakelijk de dieren te laten zitten totdat ernstig ongerief is opgetreden? Is het voor het beantwoorden van de vraagstelling (met name in bijlage 3.4.4.1) niet mogelijk de HEP zodanig te beschrijven dat ernstig ongerief niet zal voorkomen?

Datum

6 juni 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002016570

Wij vragen u deze informatie te verduidelijken.

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 brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

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.

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.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

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

1 Uw gegevens

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

2 Bijlagen

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

3 Ondertekening

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

Betreft: Aanvullende informatie vergunningsaanvraag
Referentie: AVD224002016570
Datum: 10-juni-2016

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Op 6 juni 2016 heb ik uw brief ontvangen over enkele onduidelijkheden in de projectaanvraag met aanvraagnummer AVD224002016570. Hieronder heb ik de aanpassingen en antwoorden op uw vragen en opmerkingen samengevat.

1) De niet-technische-samenvatting bevat een tikfout onder vraag 3.5.

[Antwoord: De tikfout is gecorrigeerd en reeds via de beveiligde website verstuurd;](#)

2) Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: De titels van deze bijlagen komen niet overeen met die genoemd in het projectvoorstel.

[Antwoord: De titels op de bijlagen zijn aangepast en de bijlagen zijn reeds verstuurd via de beveiligde website;](#)

3) Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: Uw project lijkt onvoldoende in overeenstemming met de heersende kennis en opvattingen op het gebied van de vervanging, vermindering en verfijning (3V) van dierproeven. U wordt verzocht bij alle drie de bijlagen dierproeven elk van de 3V's afzonderlijk te onderbouwen.

[Antwoord: De volgende passage is toegevoegd aan de bijlage 3.4.4.1, 3.4.4.2, en 3.4.4.3:](#)

[Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.](#)

[Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.](#)

[Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.](#)

4) Bijlage 3.4.4.1: Gebruikt u dieren van beide geslachten en zo nee, kunt u dit onderbouwen?

[Antwoord: Dieren van beide geslachten worden gebruikt.](#)

5) Bijlagen 3.4.4.1, 3.4.4.2 en 3.4.4.3: U beschrijft dat een deel van de dieren ernstig ongerief zal ondervinden. Waarom is het noodzakelijk de dieren te laten zitten totdat ernstig ongerief is opgetreden? Is het voor het beantwoorden van de vraagstelling (met name in bijlage 3.4.4.1) niet mogelijk de HEP zodanig te beschrijven dat ernstig ongerief niet zal voorkomen?

[Antwoord: De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin wordt volgens wettelijk voorschrift, zoals beschreven in de Europese Pharmacopee, getest. Deze monografie beschrijft dat de test valide is wanneer minstens 70% van de dieren van een ongevaccineerde groep kippen ziek wordt of komt te overlijden. Het moment van optreden van \(ernstig\) ongerief is daarmee een primaire uitkomstparameter. Het toepassen van pijnbestrijding zal de verschijnselen couperen en het humane eindpunt uitstellen. Verder staat duidelijk beschreven dat 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. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen.](#)

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

████████████████████

Centrale Commissie Dierproeven

Boehringer Ingelheim
Animal Health Operations bv

14 juni 2016

Betreft

Uw kenmerk: AVD224002016570

Geachte leden van de CCD,

Ons kenmerk: 

Op 6 juni 2016 heeft de DEC van u vragen ontvangen betreffende aanvraag AVD224002016570 getiteld: "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate". Hierbij ontvangt u de antwoorden van de DEC.

Vraag 1

De ethische afweging bestaat nu uit de zin die standaard in het advies staat. Dit is niet voldoende. We willen graag van u weten wat u tegen elkaar afgewogen heeft. Wat heeft u meegewogen waardoor u tot een positief advies komt?

Antwoord 1

In het DEC advies sectie D "Ethische afweging" staat naast de standaard zin de tekst: "*Deze afweging is gebaseerd op de onder A7 beschreven overwegingen, het onder C3 beschreven belang, de onder C4 beschreven haalbaarheid en het onder C6 beschreven ongerief*". Uiteraard is het mogelijk om de inhoud van deze secties van het advies onder sectie D te herhalen maar dat lijkt wat overbodig. Naar de mening van de DEC is in sectie A7 aangegeven welke elementen door de DEC getoetst zijn waaronder aspecten van de 3V's. Ook is aangegeven dat de overwegingen van de DEC hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag op een aantal punten. Onder C3 heeft de DEC ervoor gekozen samenvattend het belang zoals de DEC dit inschat weer te geven in aanvulling op het belang dat door de onderzoeker is vermeld onder sectie 3.3 van de aanvraag. Wat de DEC betreft maakt de door de onderzoeker aangedragen tekst deel uit van het totaal van de aanvraag en alles wat door de onderzoeker is aangedragen wordt door de DEC getoetst. Mocht de DEC niet akkoord zijn met inhoud van de aanvraag dan zal dat leiden tot aanpassing van de aanvraag. Voor de ethische afweging is de haalbaarheid van het project voor de DEC een



C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP WEESP
Postbus 36
1380 AA WEESP
The Netherlands
www.boehringer-ingelheim.nlDeutsche Bank: 26.51.75.240
IBAN nr.: NL52DEUT0265175240
Handelsregister: 55530133 Alkmaar
BTW nr.: NL851752858B01

belangrijk element. Daartoe is in het advies onder C4 vermeld dat de haalbaarheid goed is, wat bijdraagt aan een positief advies. Aan de hand van het belang, de haalbaarheid en het ongerief (zoals beschreven onder C6) maakt de DEC de ethische afweging.

Vraag 2

Er is sprake van een bijzondere categorie: geen pijnbestrijding terwijl dit wel wenselijk is. Hier heeft u niets over gezegd in uw advies. Graag dit alsnog doen.

Antwoord 2

Het project betreft het onderzoek naar de virulentie van Marek vaccin kandidaten en de werkzaamheid van Marek vaccin kandidaten. De EP schrijft voor dat daarbij de gevoeligheid van de dieren voor Marek virus moet worden aangetoond door een groep dieren te besmetten met virulent Marek virus. Het is belangrijk dat zowel de dieren die behandeld zijn met een kandidaat vaccin dat te virulent is als de groep dieren die met virulent virus behandeld zijn verschijnselen behorend bij de ziekte van Marek vertonen. Door pijnbestrijding zouden verschijnselen gemaskeerd worden en dit zou kunnen leiden tot onterechte conclusies of een niet valide experiment. Beide zijn uit oogpunt van ethiek, wetenschap en bedrijfsresultaat onwenselijk. Dit is voor de DEC in afdoende mate beschreven in de aanvraag (onder sectie H van bijlage 3.4.4.1) met de vermelding dat pijnbestrijding niet verenigbaar is met de proef. De DEC vindt het de taak van de onderzoeker om vast te leggen waarom er geen sprake kan zijn van pijnbestrijding. Dit wordt door de DEC getoetst en als daar door de DEC geen opmerkingen over gemaakt zijn dan heeft de DEC deze tekst dus ook aanvaard als voldoende voor het beoordelen van de aanvraag.

Vraag 3

Wat betreft het ongerief daar staat dat de betrokkenen een goed beeld hebben van wat er aan ongerief te verwachten is. Het is voor de CCD juist van belang om te weten hoe de DEC het ongerief in schat.

Antwoord 3

In het DEC advies wordt met “de betrokkenen” bedoeld: de onderzoeksgroep, de IvD en de DEC. Immers, alle 3 zijn betrokken bij het tot stand komen van de aanvraag. De IvD heeft uitgebreid kennis van dit onderzoeksgebied en heeft de aanvraag getoetst voordat de aanvraag aan de DEC is toegestuurd. Ook binnen de DEC is kennis en ervaring aanwezig ten aanzien van het te verwachten ongerief. Tevens is expliciet onder C6 vermeld dat de DEC tot dezelfde inschatting van het ongerief komt. Daarmee is naar de mening van de DEC voldoende duidelijk gemaakt hoe de DEC het ongerief inschat.

Vraag 4

In “belang” zou nog wat meer aandacht kunnen besteden aan de noodzaak voor het ontwikkelen van een Marek vaccin. Nu zegt u alleen dat het belang substantieel is omdat het model nodig is om een vaccin te ontwikkelen.

Antwoord 4

Deze vraag is merkwaardig want het DEC advies vermeldt meer dan wat u in uw vraag aangeeft. Er staat namelijk de volgende tekst:

De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het belang is substantieel omdat het beoogde Marek vaccin 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). Dit laatste is een combinatie van een dierwelzijnsbelang (beter vaccin voor pluimvee) en een commercieel belang.

Het is de DEC niet duidelijk wat daar nog aan zou moeten worden toegevoegd.

Vraag 5

Daarnaast hebben wij nog een inhoudelijke vraag:

- Volgens de onderzoeker ondergaan de kippen in bijlage 3.4.4.1 die niet met Marek worden gechallenged (groepen 1 en 2) matig ongerief. Is dit volgens u correct of zou deze handelingen onder licht ongerief geschaard kunnen worden?

Antwoord 5

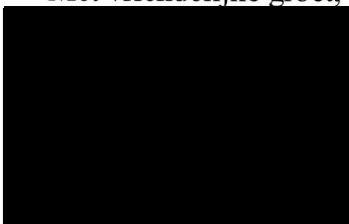
In bijlage 3.4.4.1 worden kandidaat vaccins getoets. Daarvan is nog niet heel veel bekend en het is niet uitgesloten dat er sprake is van restvirulentie (onvoldoende attenuatie). De onderzoeker, de IvD en de DEC houden er daarom rekening mee dat er enige verschijnselen van Marek kunnen optreden. Daarom is het ongerief voor deze groepen ingeschat op matig (worst case benadering).

De vragen die u aan de onderzoeker hebt gesteld zijn bij ons bekend en zullen door de onderzoeker beantwoord worden. De DEC heeft geen behoefte om daar nog iets aan toe te voegen.

Tot slot wijst de DEC op het feit dat de oorspronkelijk aan dhr van Dasler gestelde vragen betrekking hadden op de aanvraag bij u bekend onder nummer AVD224002016563 en niet op aanvraag AVD224002016570. Bij het opstellen van het DEC advies betreffende aanvraag AVD224002016570 is rekening gehouden met de vragen die gesteld zijn over aanvraag AVD224002016563. Echter, dit lijkt bij de beoordeling door de CCD niet opgemerkt te zijn omdat een deel van de hierboven vermelde antwoorden al in het advies waren opgenomen.

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

Met vriendelijke groet,



3 juni 2016

Namens de DEC BI Weesp



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. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>3.4.4.1</td><td>201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.1	201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates
Volgnummer	Type dierproef					
3.4.4.1	201604.1 Virulence of MDV serotype 2 vaccine candidates					

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Het doel van deze dierproef is het testen van twee serotype 2 vaccinkandidaten of het vaccin virus voldoende verzwakt is om veilig te kunnen worden toegediend aan kuikens. De veiligheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin virus is veilig wanneer na toediening geen klinische verschijnselen van de ziekte van Marek worden gezien of macroscopische leasies bij sectie.

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

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de veiligheid van het vaccinkandidaat getest door 40 SPF-dieren intramusculair (groep 1 en 2 voor twee serotypes) 10x de hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Veertig SPF-dieren (groep 3) krijgen een hoeveelheid Marek's Disease virus toegediend zodat minstens 70% van de dieren de ziekte ontwikkelen. Groep 1 en 2 worden tot 120 dagen na toediening geobserveerd, groep 3 tot 70 dagen na toediening.

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

De Europese Farmacopee schrijft een minimum aantal dieren voor.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; SPF-dieren voorgeschreven volgens Europese Farmacopee.

120 dieren totaal (3x40); 80 dieren tot 120 dagen leeftijd, en 40 dieren tot 70 dagen leeftijd.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.

Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.

Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.

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 dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe- en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het testen van de veiligheid van het vaccin virus zoals voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Niet verenigbaar met de proef en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening; toediening intramusculair op één-dag-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (40 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

40 dieren (groep 3)

K. Classificatie van ongerief

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

Ernstig 40 dieren

Matig 80 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- 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
	<i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	3.4.4.2	201604.2 Efficacy of two serotype 2 vaccine candidates against v and vv MD challenge

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het doel van deze dierproef is het testen van de twee serotype 2 vaccinkandidaten, indien als veilig getest in dierproef 3.4.4.1., op de mate van bescherming tegen een virulente en zeer virulente MDV. Omdat het HVT vaccin als mono-vaccin eveneens voldoende mate van bescherming tegen MDV zou kunnen veroorzaken wordt ook het HVT vaccin in deze dierproef getest op werkzaamheid. In deze fase van de ontwikkeling van het combinatie-vaccin is het namelijk nagenoeg onmogelijk de twee componenten al te combineren.

De werkzaamheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve werkzaamheid (volgens formule in de EP) meer dan 80% is.

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

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de werkzaamheid van de kandidaten getest door 30 SPF dieren subcutaan een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren worden niet gevaccineerd. Alle dieren worden maximaal 9 dagen post vaccinatie gechallengeerd met een hoeveelheid virus zodat van de ongevaccineerde groep minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en geëuthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie.

Een overzicht van de verschillende groepen wordt in de volgende tabel weergegeven:

Groep	Vaccin	Challenge	Aantal dieren
1	Serotype 2 #1	Virulent MDV	30
2	Serotype 2 #1	Very virulent MDV	30
3	Serotype 2 #2	Virulent MDV	30
4	Serotype 2 #2	Very virulent MDV	30
5	HVT	Virulent MDV	30
6	HVT	Very virulent MDV	30
7	control	Virulent MDV	30
8	control	Very virulent MDV	30

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

**Kip is het doeldier; SPF-dieren voorgeschreven volgens Europese Farmacopee.
240 SPF kippen van 1 tot maximaal 79 dagen leeftijd**

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.

Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.

Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.

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 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 vaccinkandidaten is voor dit doel al 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

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Niet verenigbaar met de proef en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin subcutaan (160 dieren); toediening challenge-materiaal (240 dieren) intramusculair op maximaal negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (60 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

60 dieren (groep 7 en 8) = 25%

K. Classificatie van ongerief

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

Ernstig 60 dieren

Matig 180 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- 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 |
|----------------|--|
| 3.4.4.3 | 201604.3 Dose finding study of suitable candidate in the very virulent plus challenge model |
- 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.

De ziekte van Marek is de belangrijkste besmettelijke tumorziekte bij pluimvee met een zeer grote economische impact door de kosten door preventieve, en wettelijk verplichte vaccinatie en economische schade bij uitbraken. Het doel van dit experiment is het testen van de meest geschikte kandidaat uit 3.4.4.1 en 3.4.4.2 in commerciële dieren (met MDA) bij welke dosering het virus nog effectief genoeg is om een immuunrespons te creëren zodat de dieren beschermd zijn wanneer ze in aanraking komen met een zeer virulent plus (vv+) veldvirus. De werkzaamheid wordt volgens het voorschrift in de Europese Farmacopee getest. Het vaccin is effectief wanneer na challenge van de gevaccineerde dieren, en challenge ongevaccineerde dieren de relatieve werkzaamheid (volgens formule in de EP) meer of gelijk dan 80% is.

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

Volgens Europese Farmacopee 0589 wordt de werkzaamheid getest door 30 commerciële dieren subcutaan een hoeveelheid virus toe te dienen die normaal 1 dosis bevat. Dertig SPF-dieren worden niet gevaccineerd ter validatie van het model, en ter vergelijking worden 30 ongevaccineerde commerciële dieren gebruikt om de susceptibiliteit van de dieren vast te stellen. Alle dieren worden maximaal 9 dagen post vaccinatie gechallengeerd met een hoeveelheid virus zodat van de ongevaccineerde groep minstens 70% van de dieren ziek wordt of komt te overlijden. Alle dieren worden tot 70 dagen post challenge geobserveerd en na 70 dagen geëuthanaseerd waarna sectie wordt uitgevoerd en de dieren worden beoordeeld op pathologie.

De dosering van het vaccin wordt naar aanleiding van de resultaten van 3.4.4.1 en 3.4.4.2 bepaald, waarbij de verdunningstappen rondom $10^{3.2}$ TCID₅₀ zo klein mogelijk zullen worden gekozen. Een overzicht van de verschillende groepen wordt in de volgende tabel weergegeven:

Groep	Vaccin dosis	dieren	Challenge	Aantal dieren
1	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
2	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
3	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
4	Nader te bepalen	MDA positief	Vv+	30
5	Control	SPF	Vv+	30
6	Control	MDA positief	Vv+	30

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; 150 commerciële dieren, bij voorkeur een ras dat genetisch dicht bij de SPF dieren ligt, en 30 SPF kippen, van 1 tot maximaal 79 dagen leeftijd.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: De modellen zijn wettelijk voorgeschreven en staan beschreven in de Europese Pharmacopee. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen omdat het beschreven model vereist is door de Europese Pharmacopee.

Vermindering: De monografie in de Europese Pharmacopee beschrijft het minimum aantal dieren per groep, en diersoort voor.

Verfijning: Het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Het beschreven model is vereist door de Europese Pharmacopee.

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 dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De vaccinkandidaat is voor dit doel nog niet 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

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Niet verenigbaar met de proef en dieren worden geëuthanaseerd wanneer een humaan eindpunt is bereikt.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin (120 dieren); toediening challenge-materiaal (180 dieren) intramusculair op maximaal negen-dagen-leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen (90 dieren).

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

te minimaliseren.

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

120 dieren (50% groep 1-4, en groep 5 en 6) = 67%

K. Classificatie van ongerief

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

**Ernstig 120 dieren
Matig 60 dieren**

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

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


Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

[REDACTED]
Postbus 36
1380 AA 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
AVD224002016570
Bijlagen
1

Datum 15 juli 2016
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 27 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" met aanvraagnummer AVD224002016570. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 10 juni 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Uw aanvullingen betroffen een anonimisering van de NTS, redactionele aanpassingen in de aanvraag, onderbouwing van de 3V's, uitleg over dieren van welk geslacht u zult gebruiken en uitleg van de noodzaak van het ernstig ongerief bij een deel van de dieren.

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 afstemmen van de go/no go momenten met de IvD wordt gesteld om onnodige inzet van dieren in dierproeven te voorkomen.

De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 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 "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" starten. De vergunning wordt afgegeven van 15 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.

Wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren dient beoordeling achteraf plaats te vinden.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 23 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. 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.

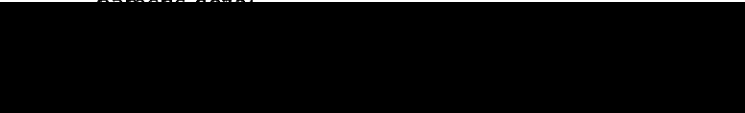
Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

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).

Centrale Commissie Dierproeven

namens de wet


ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

aanvraagnummer
AVD224002016570

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV (BIAHO)
Adres: Postbus 36
Postcode en plaats: 1380 AA WEESP
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 15 juli 2016 tot en met 1 juni 2021, voor het project "Development of a vaccine against MDV based on a serotype 2 strain virus isolate" met aanvraagnummer AVD224002016570, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 27 mei 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 10 juni 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 10 juni 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 23 mei 2016, ontvangen op 27 mei 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 10 juni 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Wettelijk vereist	Kippen / SPF	120	33% Ernstig 67% Matig	
201604.2 Efficacy of two serotype 2 vaccine candidates against v and vv MD challenge	Kippen /	240	25% Ernstig 75% Matig	
201604.3 Dose finding study of suitable candidate in the very virulent plus challenge model	Kippen / 150 commerciële dieren, 30 SPF dieren	180	67% Ernstig 33% Matig	

Voorwaarden

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

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

Deze beoordeling zal uiterlijk juni 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.

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

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

aanvraagnummer
AVD224002016570

Voorschriften

Wegens ernstig ongerief bij een deel van de dieren dient beoordeling achteraf plaats te vinden.

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 onvermijdelijk 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 2016577	wordt verstrekt				weigeringsgronden				11.1
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g		
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	Projectvoorstel			x						
3	Niet-technische samenvatting oud			x						
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1			x						
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x						
6	DEC-advies				x		x	x		
7	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
8	Verzoek en reactie aanvulling I				x		x	x		
9	Niet-technische samenvatting nieuw	x								
10	Verzoek en reactie aanvulling II				x		x	x		
11	Verzoek en reactie aanvulling III				x		x	x		
12	Advies CCD		x							x
13	Beschikking en vergunning				x		x	x		

31 MEI 2016



Centrale Commissie Dierproeven

1

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
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan 36
		Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)
		Postcode en plaats	1381CP Weesp
		IBAN	NL52DEUT0265175240
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	Animal Investigations Group
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	<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 - 6 - 2016 |
| Einddatum | 1 - 6 - 2021 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Vermindering van antibiotica-resistente bacteriën in kippen
- 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.
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

30 - 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. **Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae**

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

[201605]

Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) en AmpC beta-lactamase (AmpC) zijn groepen enzymen die door bacteriën gemaakt worden (de ESBL-vormende bacteriën). Deze enzymen zijn in staat de antibioticagroepen cefalosporine, cephamycine en penicilline (de β -lactamantibiotica) te hydrolyseren, waardoor deze antibiotica, waaronder sommige 3^e generatie antibiotica, onwerkzaam worden. ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën lijken in toenemende mate in kippen voor te komen, en kunnen als zoonose een bedreiging voor de volksgezondheid vormen omdat ze resistent zijn tegen antibiotica. In samenwerking met diverse universiteiten, en gesubsidieerd door de Duitse overheid, wordt gezocht naar een oplossing voor het reduceren van ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën in deze dieren. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. Voor dit doel moet allereerst een kolonisatie model van onbehandelde dieren worden ontwikkeld en vervolgens de werkzaamheid van diverse cocktails van bacteriën in verschillende doseringen op de reductie van ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën worden getest.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

De doelstelling van dit project is het reduceren van ESBL/AmpC producerende enterobacteriën in kippen door middel van een cocktail van bacteriën die aan eendagskuikens kan worden gegeven.

3.3 Belang

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

ESBL/AmpC producerende enterobacteriën vormen een groot risico voor de volksgezondheid omdat deze bacteriën humaan een infectie kunnen veroorzaken maar resistent zijn tegen 3^e-generatie antibiotica.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Allereerst wordt een kolonisatie model in onbehandelde broilers ontwikkeld waarna vervolgens de werkzaamheid van diverse cocktails van bacteriën in verschillende doseringen kan worden getest.

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

Zie 3.4.1

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 kolonisatiemodel (bijlage 3.4.4.1) is nodig om het effect van de verschillende cocktails te kunnen onderzoeken in bijlage 3.4.4.2. Na het vaststellen van een model worden twee trials van bijlage 3.4.4.2 uitgevoerd, waarna de resultaten aan de DEC worden voorgelegd ter beoordeling van de gekozen groepsgrootte en proefopzet. Naar aanleiding van de resultaten kan de proefopzet in de overgebleven trials van 3.4.4.2 worden aangepast in overleg met de DEC.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	201605.1 Colonization ability and kinetics of ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae
2	201605.2 Reduction/inhibition of colonization with ESBL-producer with probiotic strains
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 **Vermindering van antibiotica-resistente bacteriën in kippen**
- 1.2 Looptijd van het project **5 jaar**
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) **ESBL / antibiotica / resistentie/ kippen**

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)
- Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) en AmpC beta-lactamase (AmpC) zijn groepen enzymen die door bacteriën gemaakt worden (de ESBL/AmpC-producerende bacteriën). Deze enzymen zijn in staat belangrijke antibioticagroepen te inactiveren, waardoor deze antibiotica, onwerkzaam worden. ESBL/AmpC-producerende bacteriën komen voor in kippen en kunnen een bedreiging voor de volksgezondheid vormen omdat ze resistent zijn tegen antibiotica. In dit project wordt gezocht naar een oplossing door het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens als startflora voor het darmstelsel zodat ESBL/AmpC-producerende bacteriën geen kans krijgen om te gaan groeien.**

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
De opbrengst van dit project is het vinden van een oplossing voor het voorkomen van ESBL/AmpC-producerende bacteriën in kippen zodat de kans dat mensen besmet raken met deze bacteriën, die niet kunnen worden bestreden met antibiotica, afneemt.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
**Diersoort: Kippen
Maximaal 2460 dieren**
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
Kippen worden zelf niet ziek van ESBL/AmpC-producerende bacteriën en derhalve worden geen negatieve gevolgen verwacht voor het welzijn van de proefdieren.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
Matig ongerief: maximaal 2460 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 onderzoek naar de groei van bacteriën in het maag-darmstelsel van kippen kan alleen worden uitgevoerd in levende kippen.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
De groepsgrootte is gekozen zodat voldoende informatie kan worden gekregen om een goed middel te ontwikkelen. Keuzemomenten zijn in het project ingebouwd om het aantal dieren per groep beter te kunnen afstemmen.
- 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.

[201605.1 Colonization ability and kinetics of ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae]

Voor het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriaceae kan worden gereduceerd, is het noodzakelijk een kolonisatie model te ontwikkelen waarmee de mate van kolonisatie van verschillende enterobacterien in het doeldier kan worden gekwantificeerd en gestandaardiseerd. Voor dit doel worden broilers, welke vrij zijn van ESBL/AmpC-producerende bacteriën, behandeld met verschillende Enterobacteriaceae isolaten, en wordt van de dieren op verschillende momenten swabs genomen om een geschikt moment van sample nemen te bepalen, en dieren voor sectie aangeboden om kolonisatie van ESBL/AmpC-producerende bacteriën in de interne organen te bepalen.

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.

Maximaal zes groepen van 30 broilers, welke vrij zijn van ESBL/AmpC-producerende bacteriën, worden op 2 dagen leeftijd behandeld met verschillende Enterobacteriaceae isolaten. Op dag 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, en 16 dagen leeftijd worden cloacale swabs genomen. Op dag 16 wordt van alle dieren bloed afgenomen en worden de dieren aangeboden voor sectie. Indien gedurende de dierproef dieren een klinisch beeld zou kunnen gaan vertonen, kunnen deze dieren worden geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie.

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

een minimum te beperken.

Het aantal dieren is nodig om de mate van kolonisatie te kunnen beoordelen. Omdat de kolonisatie in broilers nog niet is gekwantificeerd is gekozen voor 30 dieren per groep waarbij rekening is gehouden met non-responders en variatie tussen dieren. Na de eerste twee trials zal bekeken worden of het aantal swabmomenten en aantal dieren kan worden aangepast en afgestemd met de IvD.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; Maximaal 300 broilers (welke vrij van ESBL/AmpC-producerende bacteriën) in totaal (30 per trial voor trial 1 en 2; en maximaal 60 dieren per trial voor trail 3 - 6)

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 is nodig om, rekening houdend met non-responders en variatie, voldoende informatie te genereren van de mate van kolonisatie door de verschillende isolaten. Het aantal dieren per groep en aantal swabmomenten kan worden aangepast na de eerste twee trials en wordt afgestemd met de IvD.

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 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 dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Het ontwikkelen van een gestandaardiseerd kolonisatiemodel in broilers is in deze vorm niet eerder uitgevoerd en/of gepubliceerd.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > 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; toediening oraal; 9 x cloacale swab en fixatie; 1x bloedafname.

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?

X Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Matig ongerief 300 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Dieren kunnen niet worden hergebruikt want aangeboden voor sectie.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X 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.

[201605.2 Reduction/inhibition of colonization with ESBL-producer with probiotic strains]

Het doel van deze proef is het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende bacteriën kan worden gereduceerd. Voor dit doel worden eendags broilers met een cocktail van bacteriën (varianties A - F) in verschillende doseringen via spray of oraal geïnoculeerd waarna een dag post inoculatie de dieren oraal worden behandeld met een ESBL/AmpC producerende enterobacterie (van 3.4.4.1.). Met behulp van swabs, serum, en sectie, afhankelijk van resultaten van 3.4.4.1., wordt de mate van reductie van uitscheiding van ESBL/AmpC producerende bacteriën gekwantificeerd.

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.

Maximaal zes dierproeven worden uitgevoerd waarin per dierproef 30 tot maximaal 60 broilers (afhankelijk van de resultaten van 3.4.4.1.) per groep, welke vrij zijn van ESBL/AmpC producerende bacteriën, worden geïnoculeerd op één dag leeftijd met één van de zes (A - F) cocktails van bacteriën in verschillende doseringen.

Op twee dagen leeftijd worden de dieren behandeld met een ESBL/AmpC producerende enterobacterie isolaat (van 3.4.4.1).

In totaal worden per dierproef (6 maximaal) 6 groepen van 60 dieren gebruikt.

Op verschillende dagen tot maximaal 28 dagen leeftijd worden cloacale swabs afgenomen. Op verschillende dagen kunnen dieren worden geëuthanaseerd nadat 1 -2 ml bloed is afgenomen

waarna sectie wordt uitgevoerd. Op 28 dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd nadat 1 – 2 ml bloed is afgenomen en vervolgens aangeboden voor sectie. Swab- en sectiemomenten worden pas bepaald na dierproef 3.4.4.1. omdat nog niet bekend is wanneer het beste moment van swabs nemen of sectie is.

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

Het aantal dieren is nodig om de mate van kolonisatie te kunnen beoordelen, rekening houdend met non-responders en variatie tussen dieren. Het aantal dieren per groep en aantal swabmomenten wordt bepaald na modelontwikkeling in 3.4.4.1. Na twee trials worden de resultaten voorgelegd aan de DEC en wordt voor trial 3 – 6 afgestemd hoeveel dieren per groep worden gebruikt.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; maximaal (6x6x60) 2160 broilers (welke vrij van ESBL/AmpC-producerende bacteriën) in totaal.

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 is nodig om, rekening houdend met non-responders, voldoende informatie te genereren van de mate van kolonisatie door de verschillende isolaten. Na twee trials worden de resultaten voorgelegd aan de DEC. Wanneer blijkt dat minder dieren en minder sample momenten nodig zijn, wordt dit aangepast voor trial 3 – 6.

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 dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Het ontwikkelen van een cocktail voor het reduceren van kolonisatie van ESBL/AmpC producerende bacteriën is in deze vorm niet eerder uitgevoerd en gepubliceerd.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja > 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; toediening spray en oraal; cloacale swabs en fixatie; 1x bloedafname.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Matig ongerief 2160 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Dieren kunnen niet worden hergebruikt want aangeboden voor sectie.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

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
Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae
3. Titel van de NTS
Vermindering van antibiotica-resistente bacteriën in kippen
4. Type aanvraag:
 nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - DEC BI Weesp
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
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 30 mei 2016
 - advies aan CCD 30 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 telefonisch inbreng gehad
Aanwezige (namens) aanvrager: [REDACTED]

Strekking van de vragen en antwoorden:

Project

Vraag DEC: is het niet beter om germ free dieren te gebruiken in plaats van dieren met een beperkte SPF status? Antwoord onderzoeker: nee, het is juist de bedoeling om te onderzoeken of een bacterie cocktail de uitscheiding van antibiotica resistente bacteriën onder normale microbiota condities kan beperken.

30 mei 2016

Vraag DEC: zijn er vergelijkbare modellen in andere diersoorten en zijn die toepasbaar voor de kip?

Antwoord onderzoeker: ja, er zijn wel modellen in andere diersoorten maar de maag-darm anatomie en fysiologie van de kip is geheel anders en daarom is dit niet vertaalbaar naar de kip.

Vraag DEC: bestaan de cocktails alleen uit bacteriën of ook uit schimmels? Antwoord onderzoeker: er worden alleen bacteriën gebruikt voor de cocktails.

Vraag DEC: in de aanvraag wordt vermeld dat er gewerkt gaat worden met een spray toediening en/of een orale toediening, waar is dat op gebaseerd? Antwoord onderzoeker: de marketing afdeling wil graag een spray applicatie vanwege het toedieningsgemak maar het is niet zeker dat dit haalbaar is. Daarom is de optie van orale toediening ook meegenomen.

Vraag DEC: er worden in de aanvraag 6 trials genoemd, wat zijn de verschillen tussen de trials?

Antwoord onderzoeker: er worden verschillende toedieningsroutes en verschillende formuleringen getest die verdeeld worden over de verschillende trials, inhoudelijk zijn er niet echt verschillen.

Vraag DEC: hoe wordt bepaald of het model geschikt is en of het product succesvol is? Antwoord onderzoeker: het model moet uitscheiding van ESBLproducerende bacteriën laten zien en het product moet die uitscheiding onderdrukken.

Bijlage 3.4.4.1

Vraag DEC: hoe wordt bepaald dat de kippen vrij zijn van ESBLproducerende bacteriën? Antwoord onderzoeker: aan de hand van het certificaat van de moederdieren.

Vraag DEC: zou het niet beter zijn om antibioticum toe te voegen om zodoende de ESBL producerende bacteriën een concurrentie voordeel te geven? Antwoord onderzoeker: dat zit niet in de huidige opzet van het project en het is bij de onderzoeker niet bekend of het nodig of nuttig is.

Vraag DEC: waarom wordt bloed afgenomen en welke bepalingen worden gedaan op het bloed?

Antwoord onderzoeker: er is nog niet heel veel bekend over dit onderwerp en mogelijk worden er nog metingen gevraagd in bloed. Mochten er geen relevante te testen parameters worden vastgesteld dan zal de bloedafname vervallen.

Bijlage 3.4.4.2

Vraag DEC: hoe specifiek is het product als het op dit model getest is voor alleen werkzaamheid in dit model. Is het resultaat vertaalbaar naar de praktijk waarbij wellicht hele andere stammen ESBLproducerende bacteriën betrokken zijn en dieren van een andere leeftijd? Antwoord onderzoeker: dat is bij de onderzoeker niet bekend.

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

Project

In de aanvraag worden termen (zoals ESBL) gebruikt die beter uitgelegd moeten worden om de aanvraag beter leesbaar te maken. Daarbij dient ook beter benoemd te worden dat er bacterie preparaten toegediend worden en niet producten van bacteriën.

De tekst onder 3.4.3 kan beter positief in plaats van negatief geformuleerd worden.

De ESBLproducerende bacteriën moeten beschouwd worden als zoönose, dit dient in het protocol

30 mei 2016
vermeld te worden.

Er moet duidelijker beschreven worden dat met de term SPF dieren bedoeld wordt dat ze vrij zijn van ESBLproducerende bacteriën.

Bijlage 3.4.4.2

De fasering van het project en de strategie met keuze criteria tussen de verschillende trials moeten duidelijker beschreven worden.

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 beperkt competent om hierover te adviseren (zie C1)
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. Het project heeft een subsidie van de Duitse overheid en is in samenwerking met universiteiten. Daarom wordt door de DEC verwacht dat er extern sprake is van wetenschappelijke toetsing van het project. De DEC zelf is niet in staat om op dit moment de wetenschappelijke kwaliteit van de aanvraag te toetsen en ook binnen de IvD is onvoldoende expertise om tot een volledige toetsing te komen. Daarom heeft de DEC besloten om tijdens het project een terugrapportage te eisen zodat lopende het project getoetst kan worden of de uitgangspunten en aannames correct blijken te zijn (zie voorwaarden).
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 belang is substantieel omdat het beoogde product een grote relevantie heeft voor voedselveiligheid en zou moeten resulteren in beperking van antibioticaresistentie van bacteriën bij humane patienten.

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 moeilijk te beoordelen. Er is in Weesp en Hannover (uitvoerende laboratoria) weinig ervaring met dit onderwerp. Ook vanwege de moeilijk te beoordelen haalbaarheid is het evaluatiemoment ingebouwd (zie voorwaarden).
5. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De DEC komt tot dezelfde inschatting van het ongerief. Er is geen sprake van een dierziekte of van het aanbrengen van ongerief bij de dieren. Het project is slechts gericht op het beperken van uitscheiding van antibiotica resistente bacteriën.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om dit te beoordelen. Wel is in het evaluatiemoment opgenomen dat na 2 trials zoals beschreven in bijlage 3.4.4.2 wordt gekeken naar het optimale aantal dieren per groep. Mochten daar mogelijkheden toe zijn dan zal vanaf de evaluatie wellicht het aantal dieren gereduceerd kunnen worden. Het is echter ook niet uit te sluiten dat op basis van de evaluatie het aantal dieren vergroot moet worden.
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. Wel is in het evaluatiemoment opgenomen dat na enkele testen zoals beschreven in bijlage 3.4.4.2 wordt gekeken naar de optimale proefopzet. Mochten daar mogelijkheden toe zijn dan zal vanaf de evaluatie wellicht het experiment verfijnd worden.
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. Dit oordeel is gebaseerd op een

30 mei 2016

substantieel belang en een gering verwacht ongerief, ondanks een onduidelijke wetenschappelijke kwaliteit en haalbaarheid. Het is een consensus besluit.

Deze afweging is gebaseerd op de onder A7 beschreven overwegingen, het onder C3 beschreven belang, de onder C4 beschreven haalbaarheid en het onder C6 beschreven ongerief.

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 genomen op basis van consensus.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

Postbus Postbus 36
1380 AA 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
AVD224002016577

Bijlagen

2

Datum 1 juni 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 30 mei 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016577. 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 (BIAHO)

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

KvK-nummer: 55530133

Postbus: Postbus 36

Postcode en plaats: 1380AA WEESP

IBAN: NL52DEUT0265175240

Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Boehringer Ingelheim AHO

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie:

Afdeling: Animal Investigations Group

Telefoonnummer:

E-mailadres:

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 juni 2016
Geplande einddatum: 1 juni 2021
Titel project: Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae
Titel niet-technische samenvatting: Vermindering van antibiotica-resistente bacterieën in kippen
Naam DEC: DEC BIAHO
Postadres DEC: Postbus 36 (1380AA Weesp)
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1.187,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

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

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Weesp
Datum: 30 mei 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

Postbus Postbus 36

1380 AA 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
AVD224002016577

Bijlagen

2

Datum 1 juni 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 1 juni 2016

Vervaldatum: 1 juli 2016

Factuurnummer: 16700577

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016577	€ 1.187,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

Van: [REDACTED]
Verzonden: maandag 5 september 2016 12:01
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Aanvulling AVD224002016577
Bijlagen: 201605 NTS 22400 - Copy.docx

Categorieën: Dossier: [REDACTED]

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Woensdag 6 juli en dinsdag 12 juli ontving ik het verzoek tot verhelderen van enkele onduidelijkheden in de aanvraag voor een projectvergunning met aanvraagnummer AVD224002016577. De verschillende vragen zullen hieronder toegelicht worden.

Vraag: In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Antwoord: *Het ongerief had moeten worden ingeschaald op licht ongerief en is gecorrigeerd in de twee bijlagen en in de NTS (alleen een gecorrigeerde NTS als word document is toegevoegd aan deze email).*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1 & 2: Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

Antwoord: *De herkomst van de dieren is Ross broilers (hennen en hanen) welke getest zijn op afwezigheid van ESBL's.*

Vraag: U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

Antwoord: *Vervanging: Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort omdat geen alternatief beschikbaar is. Verfijning: De dierproeven worden door gekwalificeerd en kundig personeel uitgevoerd.*

Vraag: U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Antwoord: *Het gebruik van humane eindpunten wordt toegepast wanneer dieren lichamelijk letsel hebben opgelopen (bijvoorbeeld door aangepikt te zijn) en niet meer in staat zijn om normaal gedrag (inname van water en voer) te vertonen. De kans op het behalen van deze criteria zullen verwaarloosbaar klein zijn omdat de behandeling an sich geen invloed zal hebben op het welzijn van de dieren, en de huisvesting goed is afgestemd op de behoefte van de dieren.*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1: U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

Antwoord: *Na de eerste twee trials wordt geëvalueerd of het aantal dieren van 30 per groep voldoende zal zijn om statistisch relevante data te kunnen verzamelen. Het zou kunnen dat het aantal dieren per groep na de eerste twee trials af kan nemen, maar de IvD en de DEC gaf het advies om ook de mogelijkheid in te bouwen om het aantal dieren per groep te kunnen vergroten tot maximaal 60 per groep indien dit nodig zou moeten zijn om betrouwbare data te verkrijgen. Het aantal van 60 dieren per groep voor trial 4, 5, en 6 is dus het maximaal aantal dieren per groep dat zou kunnen worden gebruikt.*

Vraag: In aanvulling op bovenstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitbreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in

andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

Antwoord: Het projectvoorstel is opgezet omdat de volksgezondheid wordt bedreigd door de toegenomen aanwezigheid van antibiotica resistente bacterien in vlees (EFSA journal 2012: 10(6). Scientific opinion on the public hazards to be covered by inspection of meat; EFSA journal 2016. The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014). Verschillende papers beschrijven de mogelijkheid tot het reduceren van ESBL's in kippen door middel van microbiota transplantatie (Nuotio et al., Effect of competitive exclusion in reducing the occurrence of E. Coli producing ESBL's in the ceca of broiler chickens; Braukmann et al., Combination of competitive exclusion and immunisation with a live Salmonella vaccine in newly hatched chickens. Res Vet Science 107 (2016) 34 – 41; Hofacre et al., Effect of a commercial competitive exclusion culture on reduction of colonization of an antibiotic resistant pathogenic E. coli in day-old broiler chickens. Avian Dis 46: 198 – 202 (2002); Yin et al., Exposure of different bacterial inocula to newborn chicken affects gut microbiota development and ileum gene expression. ISME journal (2010). Het doel van dit project is daarom het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. De beperkte beschikbare kennis in andere diersoorten is echter moeilijk te vertalen naar de kip vanwege het diersoortspecifieke aspect van microbiotische transplantatie zodat bovenstaande papers als leidraad hebben gefungeerd voor het opzetten van dit projectvoorstel.

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

Sent: dinsdag 12 juli 2016 14:40

To: [REDACTED]

Cc: [REDACTED]

Subject: RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

In aanvulling op onderstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

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

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

Van: Info-zbo

Verzonden: woensdag 6 juli 2016 16:57

Aan: [REDACTED]

CC: [REDACTED]
Onderwerp: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,
Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577. 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 geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Bijlage Dierproeven 1 & 2:
Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Bijlage Dierproeven 1:
U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

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 voor donderdag 14 juli 2016 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. 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

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 25 oktober 2016 15:55
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: Aanvulling AVD224002016577

Categorieën: Dossier: [REDACTED]

Beste [REDACTED],

Als antwoord op onderstaande vraag kan ik het volgende melden;

De minimale opleidings- en functie-eisen voor onder andere dierverzorgers, dierenartsen, en studieleiders, zijn binnen BIAHO vastgelegd in standaard operating procedures (SOP). Voor alle medewerkers wordt daarnaast jaarlijks een development plan opgesteld zodat de kennis op peil blijft. Verder zijn alle mogelijke procedures vastgelegd en beschreven in SOPs welke periodiek worden gecontroleerd, en waar nodig herzien, en welke herhaaldelijk worden getraind.

De faciliteit staat onder een GMP en GLP regime wat betekent dat alle systemen jaarlijks worden gevalideerd, gekalibreerd en onderhouden.

Dit alles zorgt voor een goede borging van kennis en ervaring, en werkt mee om de doelstellingen van het project te kunnen behalen.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
[REDACTED]



***Boehringer Ingelheim Animal Health
Global Poultry Vaccine R&D***

C.J. van Houtenlaan 36
1381 CP Weesp
The Netherlands
Telephone: +31 (0) 294 478086
Mobile: [REDACTED]
e-mail: [REDACTED]

This e-mail is confidential and may also be legally privileged. If you are not the intended recipient please reply to sender, delete the e-mail and do not disclose its contents to any person. Any unauthorized review, use, disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations B.V., Weesp, is registered with the trade register in the Netherlands under No. 55530133, Alkmaar. VAT No. NL851752858B01.

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Sent: dinsdag 11 oktober 2016 16:53

To: [REDACTED]

Subject: RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,
Dank voor uw reactie op onze vragen. In aanvulling daarop hebben wij nog een vraag.

Welke informatie nog nodig

Uit het DEC-advies volgt dat er binnen uw instelling weinig ervaring is met dit onderwerp en experimentele opzet. Hierdoor is een beoordeling op de haalbaarheid van het project moeilijk en daarom stelt de DEC voor om na de uitvoer van Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2 te evalueren.

De CCD is voornemens deze voorwaarde over te nemen, maar wil voor definitieve besluitvorming van u vernemen hoe u de kennis, ervaring en faciliteiten heeft geborgd om de doelstellingen van het project te behalen.

Bij voorkeur beschrijft u dit voor het gehele project, maar in elk geval voor Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2.

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 vragen per e-mail beantwoorden.

Wanneer een beslissing

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

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

Van: [REDACTED]

Verzonden: maandag 5 september 2016 12:01

Aan: info@zbo-ccd.nl

Onderwerp: RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Woensdag 6 juli en dinsdag 12 juli ontving ik het verzoek tot verhelderen van enkele onduidelijkheden in de aanvraag voor een projectvergunning met aanvraagnummer AVD224002016577.

De verschillende vragen zullen hieronder toegelicht worden.

Vraag: In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Antwoord: *Het ongerief had moeten worden ingeschaald op licht ongerief en is gecorrigeerd in de twee bijlagen en in de NTS (alleen een gecorrigeerde NTS als word document is toegevoegd aan deze email).*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1 & 2: Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

Antwoord: *De herkomst van de dieren is Ross broilers (hennen en hanen) welke getest zijn op afwezigheid van ESBL's.*

Vraag: U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

Antwoord: *Vervanging: Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort omdat geen alternatief beschikbaar is. Verfijning: De dierproeven worden door gekwalificeerd en kundig personeel uitgevoerd.*

Vraag: U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Antwoord: *Het gebruik van humane eindpunten wordt toegepast wanneer dieren lichamelijk letsel hebben opgelopen (bijvoorbeeld door aangepikt te zijn) en niet meer in staat zijn om normaal gedrag (inname van water en voer) te vertonen. De kans op het behalen van deze criteria zullen verwaarloosbaar klein zijn omdat de behandeling an sich geen invloed zal hebben op het welzijn van de dieren, en de huisvesting goed is afgestemd op de behoefte van de dieren.*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1: U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

Antwoord: *Na de eerste twee trials wordt geëvalueerd of het aantal dieren van 30 per groep voldoende zal zijn om statistisch relevante data te kunnen verzamelen. Het zou kunnen dat het aantal dieren per groep na de eerste twee trials af kan nemen, maar de IvD en de DEC gaf het advies om ook de mogelijkheid in te bouwen om het aantal dieren per groep te kunnen vergroten tot maximaal 60 per groep indien dit nodig zou moeten zijn om betrouwbare data te verkrijgen. Het aantal van 60 dieren per groep voor trial 4, 5, en 6 is dus het maximaal aantal dieren per groep dat zou kunnen worden gebruikt.*

Vraag: In aanvulling op bovenstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

Antwoord: *Het projectvoorstel is opgezet omdat de volksgezondheid wordt bedreigd door de toegenomen aanwezigheid van antibiotica resistente bacterien in vlees (EFSA journal 2012: 10(6). Scientific opinion on the public hazards to be covered by inspection of meat; EFSA journal 2016. The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014). Verschillende papers beschrijven de mogelijkheid tot het reduceren van ESBL's in kippen door middel van microbiota transplantatie (Nuotio et al., Effect of competitive exclusion in reducing the occurrence of E. Coli producing ESBL's in the ceca of broiler chickens; Braukmann et al., Combination of competitive exclusion and immunisation with a live Salmonella vaccine in newly hatched chickens. Res Vet Science 107 (2016) 34 – 41; Hofacre et al., Effect of a commercial competitive exclusion culture on reduction of colonization of an antibiotic resistant pathogenic E. coli in day-old broiler chickens. Avian Dis 46: 198 – 202 (2002); Yin et al., Exposure of different bacterial inocula to newborn chicken affects gut microbiota development and ileum gene expression. ISME journal (2010). Het doel van dit project is daarom het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. De beperkte beschikbare kennis in andere diersoorten is echter moeilijk te vertalen naar de kip vanwege het diersoortspecifieke aspect van microbiotische transplantatie zodat bovenstaande papers als leidraad hebben gefungeerd voor het opzetten van dit projectvoorstel.*

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Sent: dinsdag 12 juli 2016 14:40
To: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Subject: RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

In aanvulling op onderstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

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

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

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 6 juli 2016 16:57
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577. 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 geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt

tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Bijlage Dierproeven 1 & 2:

Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Bijlage Dierproeven 1:

U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

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 voor donderdag 14 juli 2016 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. 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

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 26 oktober 2016 15:53
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: FW: Aanvulling AVD224002016577

Categorieën: Dossier: [REDACTED]

Beste [REDACTED],

Kennelijk heb ik de vraag anders geïnterpreteerd dan dat deze oorspronkelijk was bedoeld. Daarom als aanvulling op onderstaande email het volgende;

Ik geef hiermee aan dat ik op de hoogte ben gesteld van de voorwaarde, en dat ik hier geen bezwaar tegen heb.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]



Boehringer Ingelheim Animal Health

Global Poultry Vaccine R&D

C.J. van Houtenlaan 36

1381 CP Weesp

The Netherlands

Telephone: +31 (0) 294 478086

Mobile: [REDACTED]

e-mail: [REDACTED]

This e-mail is confidential and may also be legally privileged. If you are not the intended recipient please reply to sender, delete the e-mail and do not disclose its contents to any person. Any unauthorized review, use, disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations B.V., Weesp, is registered with the trade register in the Netherlands under No. 55530133, Alkmaar. VAT No. NL851752858B01.

From: [REDACTED]
Sent: dinsdag 25 oktober 2016 15:55
To: 'Info-zbo'
Subject: RE: Aanvulling AVD224002016577

Beste [REDACTED],

Als antwoord op onderstaande vraag kan ik het volgende melden;

De minimale opleidings- en functie-eisen voor onder andere diervverzorgers, dierenartsen, en studieleiders, zijn binnen BIAHO vastgelegd in standaard operating procedures (SOP). Voor alle medewerkers wordt daarnaast jaarlijks een development plan opgesteld zodat de kennis op peil blijft. Verder zijn alle mogelijke procedures vastgelegd en beschreven in SOPs welke periodiek worden gecontroleerd, en waar nodig herzien, en welke herhaaldelijk worden getraind.

De faciliteit staat onder een GMP en GLP regime wat betekent dat alle systemen jaarlijks worden gevalideerd, gekalibreerd en onderhouden.

Dit alles zorgt voor een goede borging van kennis en ervaring, en werkt mee om de doelstellingen van het project te kunnen behalen.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]

This e-mail is confidential and may also be legally privileged. If you are not the intended recipient please reply to sender, delete the e-mail and do not disclose its contents to any person. Any unauthorized review, use, disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations B.V., Weesp, is registered with the trade register in the Netherlands under No. 55530133, Alkmaar. VAT No. NL851752858B01.

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

Sent: dinsdag 11 oktober 2016 16:53

To: [REDACTED]

Subject: RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

Dank voor uw reactie op onze vragen. In aanvulling daarop hebben wij nog een vraag.

Welke informatie nog nodig

Uit het DEC-advies volgt dat er binnen uw instelling weinig ervaring is met dit onderwerp en experimentele opzet. Hierdoor is een beoordeling op de haalbaarheid van het project moeilijk en daarom stelt de DEC voor om na de uitvoer van Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2 te evalueren.

De CCD is voornemens deze voorwaarde over te nemen, maar wil voor definitieve besluitvorming van u vernemen hoe u de kennis, ervaring en faciliteiten heeft geborgd om de doelstellingen van het project te behalen.

Bij voorkeur beschrijft u dit voor het gehele project, maar in elk geval voor Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2.

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 vragen per e-mail beantwoorden.

Wanneer een beslissing

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

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

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]
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

Van: [REDACTED]

Verzonden: maandag 5 september 2016 12:01

Aan: info@zbo-ccd.nl

Onderwerp: RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Woensdag 6 juli en dinsdag 12 juli ontving ik het verzoek tot verhelderen van enkele onduidelijkheden in de aanvraag voor een projectvergunning met aanvraagnummer AVD224002016577.

De verschillende vragen zullen hieronder toegelicht worden.

Vraag: In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Antwoord: Het ongerief had moeten worden ingeschaald op licht ongerief en is gecorrigeerd in de twee bijlagen en in de NTS (alleen een gecorrigeerde NTS als word document is toegevoegd aan deze email).

Vraag: Bijlage Dierproeven 1 & 2: Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

Antwoord: De herkomst van de dieren is Ross broilers (hennen en hanen) welke getest zijn op afwezigheid van ESBL's.

Vraag: U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

Antwoord: Vervanging: Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort omdat geen alternatief beschikbaar is. Verfijning: De dierproeven worden door gekwalificeerd en kundig personeel uitgevoerd.

Vraag: U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Antwoord: Het gebruik van humane eindpunten wordt toegepast wanneer dieren lichamelijk letsel hebben opgelopen (bijvoorbeeld door aangepikt te zijn) en niet meer in staat zijn om normaal gedrag (inname van water en voer) te vertonen. De kans op het behalen van deze criteria zullen verwaarloosbaar klein zijn omdat de behandeling an sich geen invloed zal hebben op het welzijn van de dieren, en de huisvesting goed is afgestemd op de behoefte van de dieren.

Vraag: Bijlage Dierproeven 1: U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

Antwoord: Na de eerste twee trials wordt geëvalueerd of het aantal dieren van 30 per groep voldoende zal zijn om statistisch relevante data te kunnen verzamelen. Het zou kunnen dat het aantal dieren per groep na de eerste twee trials af kan nemen, maar de IvD en de DEC gaf het advies om ook de mogelijkheid in te bouwen om het aantal dieren per groep te kunnen vergroten tot maximaal 60 per groep indien dit nodig zou moeten zijn om betrouwbare data te verkrijgen. Het aantal van 60 dieren per groep voor trial 4, 5, en 6 is dus het maximaal aantal dieren per groep dat zou kunnen worden gebruikt.

Vraag: In aanvulling op bovenstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

Antwoord: Het projectvoorstel is opgezet omdat de volksgezondheid wordt bedreigd door de toegenomen aanwezigheid van antibiotica resistente bacterien in vlees (EFSA journal 2012: 10(6). Scientific opinion on the public hazards to be covered by inspection of meat; EFSA journal 2016. The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014). Verschillende papers beschrijven de mogelijkheid tot het reduceren van ESBL's in kippen door middel van microbiota transplantatie (Nuotio et al., Effect of competitive exclusion in reducing the occurrence of E. Coli producing ESBL's in the ceca of broiler chickens; Braukmann et al., Combination of competitive exclusion and immunisation with a live Salmonella vaccine in newly hatched chickens. Res Vet Science 107 (2016) 34 – 41; Hofacre et al., Effect of a commercial competitive exclusion culture on reduction of colonization of an antibiotic resistant pathogenic E. coli in day-old broiler chickens. Avian Dis 46: 198 – 202 (2002); Yin et al., Exposure of different bacterial inocula to newborn chicken affects gut microbiota development and ileum gene expression. ISME journal (2010). Het doel van dit project is daarom het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. De beperkte beschikbare kennis in andere diersoorten is echter moeilijk te vertalen naar de kip vanwege het diersoortspecifieke aspect van microbiotische transplantatie zodat bovenstaande papers als leidraad hebben gefungeerd voor het opzetten van dit projectvoorstel.

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

Sent: dinsdag 12 juli 2016 14:40

To: [REDACTED]

Cc: [REDACTED]

Subject: RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

In aanvulling op onderstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

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

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

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]
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

Van: Info-zbo

Verzonden: woensdag 6 juli 2016 16:57

Aan: [REDACTED]

CC: [REDACTED]

Onderwerp: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577. 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 geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Bijlage Dierproeven 1 & 2:

Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Bijlage Dierproeven 1:

U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

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 voor donderdag 14 juli 2016 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. 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



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

Postbus 36

1380 AA 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
AVD224002016577

Bijlagen

1

Datum 1 november 2016

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 30 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 5 september, 25 en 26 oktober 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Er is gevraagd om meer uitleg te geven in de NTS over het ongerief en er zijn vragen gesteld over de Bijlagen Dierproeven, o.a. over de criteria voor HEP en de 3V's. Daarnaast is gevraagd hoe kennis, ervaring en faciliteiten gewaarborgd worden in het project.

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 het afstemmen van de go/no go momenten met de IvD wordt gesteld overeenkomstig artikel 10, lid 1 van de wet om onnodige inzet van dieren in dierproeven te voorkomen. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. Om kennis, ervaring en faciliteiten te borgen, mag u het project niet verder uitvoeren dan de 2e trial van Dierproef 3.4.4.2. De verdere trials dient u in een wijziging aan te vragen, waarbij u aangeeft hoe de experimentele opzet van deze trials zal zijn. U kunt met uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 november 2016 tot en met 1 juni 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 30 augustus 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 12 september 2016 heeft de DEC gereageerd op onze vragen. Dit betrof het ongerief van de dieren.

Wij kunnen ons grotendeels vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij grotendeels over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) 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:



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: Postbus 36

Postcode en plaats: 1380 AA WEESP

Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 november 2016 tot en met 1 juni 2021, voor het project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO.

Er worden aanvullende voorwaarde(n) gesteld. Het DEC-advies wordt grotendeels gevolgd. De strekking van de voorgestelde voorwaarde is overgenomen, maar de terugkoppeling zal plaatsvinden bij een andere instantie.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 30 mei 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 30 mei 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 5 september 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 30 augustus 2016, ontvangen op 30 augustus 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 5 september, 25 en 26 oktober 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Toegepast onderzoek				
	Kippen /	300	Licht	
3.4.4.2 Toegepast onderzoek				Er worden 2 trials vergund
	Kippen /	720	Licht	

Voorwaarden

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

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

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 afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Voordat de 3e trial van Dierproef 3.4.4.2 start, geeft u middels een wijziging bij de CCD aan hoe u de experimentele opzet voor de vervolgexperimenten waarborgt. Als u goedkeuring voor deze wijziging krijgt, kunt u verder gaan met Dierproef 3.4.4.2.

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.

Inventaris Wob-verzoek W17-18										
			wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document NTS 2016646	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 aanvulling aanvraag				x		x	x		
8	Reactie verzoek aanvulling				x		x	x		
9	Niet-technische samenvatting nieuw	x								
10	Advies CCD		x						x	
11	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
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan 36
		Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)
		Postcode en plaats	1381CP Weesp
		IBAN	NL52DEUT0265175240
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	Animal Investigations Group
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	<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?
- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging mee met deze aanvraag</i> |
| <input type="checkbox"/> Nee |

2 Over uw aanvraag

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

 |

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 9 - 2016 |
| Einddatum | 1 - 9 - 2021 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- | |
|--|
| Titration of IBDV virus stocks for challenge studies |
|--|
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- | |
|---|
| Ontwikkeling van challenge modellen voor het testen van vaccins tegen de ziekte van Gumboro |
|---|
- 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.
 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

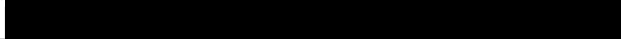
- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

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

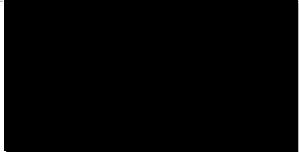
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan 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 12 - 8 - 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 IBDV virus stocks for challenge studies**

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

[201608]

De ziekte van Gumboro, ook Infectious Bursal Disease (IBD) genoemd, wordt veroorzaakt door het Gumboro-virus of Infectious Bursal-disease virus (IBDV). De ziekte kan zowel klinisch als subklinisch verlopen en veroorzaakt in beide gevallen veel schade bij pluimvee door uitval en groeiachterstand door een sterke virusvermeerding in de Bursa van Fabricius. Behandeling van de ziekte is niet mogelijk maar slechts met vaccinatie is de ziekte te voorkomen. Voor de ontwikkeling van een nieuw vaccin is het wenselijk de werkzaamheid van de vaccinkandidaten te testen tegen de verschillende stammen IBDV die in het afzetgebied in het veld voorkomen. Het daarbij gebruikte challengemodel staat beschreven in de Europese Farmacopee en omschrijft dat na challenge meer dan 50% van de ongevaccineerde dieren klinische symptomen moeten gaan vertonen en dat alle dieren een bursal lesion score van >2 moeten scoren. De Farmacopee houdt rekening met uitval; onder de huidige experimentele omstandigheden wordt dat (naar ervaring) niet verwacht.

De vaccinkandidaat tegen IBD zal echter worden ingebouwd in een rechVT (project 201602), waarvan geen monograaf staat beschreven in de Europese Farmacopee. De IBD monograaf schrijft een challenge voor op 14 dagen na vaccinatie, echter vaccinatie tegen IBD wordt aangeraden op een leeftijd van één of twee weken, terwijl de vaccinatie met een rechVT plaatsvindt in een-dags-kuikens of zelfs in ovo. Voor het ontwikkelen van een IBDV challengemodel wordt daarom gekozen voor een challenge op 28 dagen leeftijd. Het doel van dit project is het vinden van een dosis van de verschillende veldstammen die voldoet aan de vereisten van de Europese Farmacopee.

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 de titratie van verschillende IBDV isolaten, waarmee het rechVT vaccin zou kunnen worden geformuleerd of waartegen het vaccin zou moeten beschermen, zodat een dosis kan worden gevonden welke voldoet aan de criteria zoals beschreven in de Europese Farmacopee. De ervaring in het ontwikkelen van challengemodellen is aanwezig maar de reeds ontwikkelde modellen zijn niet afdoende zodat ook voor andere isolaten een challengemodel nodig is.

3.3 Belang

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

IBDV veroorzaakt veel economische schade in de pluimveesector en kan alleen worden bestreden met vaccinatie. Het ontwikkelen van vaccins die werkzaam zijn tegen veldstammen die continu evolueren blijft een belangrijke taak van de farmaceutische industrie. Door het ontwikkelen van een combinatievaccin zullen minder vaccinaties nodig zijn.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Titratie van verschillende IBDV veld isolaten voor het vinden van een dosis welke voldoet aan de criteria van de Europese Farmacopee, en welke nodig zijn in een volgend project voor het testen van nieuwe vaccins tegen IBD.

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

Verschillende IBDv veldstammen worden getest in challenge studies.

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

De dierproef is benodigd voor het behalen van de doelstelling daar het effect van challenge bepaald moet worden met behulp van de mate van aantasting van de bursa van Fabricius. Er is geen sprake van fasering in het onderzoek omdat alle IBDV stammen moeten worden getest.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	201608.1 Titration of IBDV virus stocks for challenge studies
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 van challenge modellen voor het testen van vaccins tegen de ziekte van Gumboro**
- 1.2 Looptijd van het project **5 jaar**
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) **Vaccin; ziekte van Gumboro; pluimvee; challenge model**

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 Gumboro (IBD) is een ziekte veroorzaakt door een virus dat zich vermeerdert in de Bursa van Fabricius van kippen waardoor het immuunapparaat wordt aangetast. De ziekte kan onder andere een verhoogde sterfte veroorzaken. Behandeling van IBD is niet mogelijk en alleen door vaccinatie kan de ziekte bestreden worden. Vaccins tegen IBD moeten voor registratiedoeleinden worden getest op werkzaamheid zoals beschreven in de Europese Pharmacopee. Voor het testen van de werkzaamheid worden gevaccineerde en ongevaccineerde dieren besmet met IBD zodat meer dan 50% van de dieren klinische symptomen gaan vertonen en dat alle overlevende dieren een bursal lesion score van >2 moeten scoren. In dit project worden verschillende doses van verschillende IBD Virus (IBDV) stammen getest voor het vinden van de dosis die voldoet aan de eis zoals gesteld in de Europese Pharmacopee.**

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? **De ziekte van Gumboro is een pluimveeziekte die het dierwelzijn aantast. Het is eveneens vanuit economisch belang noodzakelijk de ziekte te bestrijden. Vaccinatie is de enige methode om uitbraken te voorkomen. Door de opkomst van nieuwe veldstammen blijft het van belang nieuwe vaccins te ontwikkelen. Dit project helpt mee aan de ontwikkeling van een nieuw vaccin tegen de ziekte van Gumboro.**
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? **Diersoort: Kippen
135 dieren**
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? **Voor het testen van de werkzaamheid krijgen ongevaccineerde dieren ziekteverwekkers toegediend waarna deze dieren lichte symptomen kunnen krijgen. Dieren die ziek worden kunnen matig ongerief ondervinden.**
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? **Matig ongerief:135 dieren**
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? **De dieren worden in het kader van de dierproef geëuthanaseerd zodat sectie kan worden uitgevoerd.**

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. **Slechts in het levende dier kan een challenge model zoals beschreven in de Europese Pharmacopee worden ontwikkeld.**
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. **Het aantal dieren is gebaseerd op de aantallen zoals beschreven in de Europese Pharmacopee.**
- 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 voor dit doel 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 wordt het aantal inspecties per dag 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.

[201608.1 Titration of IBDV virus stocks for challenge studies]

Voor de ontwikkeling van een nieuw vaccin is het wenselijk de werkzaamheid van de vaccinkandidaten te testen tegen de verschillende stammen IBDV die in het afzetgebied in het veld voorkomen. Het daarbij gebruikte challengemodel staat beschreven in de Europese Farmacopee en omschrijft dat na challenge meer dan 50% van de dieren klinische symptomen moeten gaan vertonen en dat alle overlevende dieren een bursal lesion score van >2 moeten scoren. Omdat de vaccinkandidaat tegen IBD zal worden ingebouwd in een rechVT wordt afgeweken van de voorgeschreven dag van challenge omdat rechVT vaccinatie al op een-dag leeftijd of zelfs in ovo plaatsvindt. De primaire uitkomstparameters zullen de klinische verschijnselen zijn in combinatie met de bursal lesion score van de dieren op 10 dagen post challenge. Hoewel IBDV in veldomstandigheden verhoogde uitval kan geven (hoger dan de uitval zoals deze altijd voorkomt in een gezonde koppel) wordt dit niet verwacht onder experimentele omstandigheden.

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 Europese Farmacopee 0587 beschrijft een controlegroep van 10 dieren per groep welke ongevaccineerd worden gechallengeerd. Maximaal 4 doses van 3 veldisolaten worden getest na oculaire toediening op 28 dagen leeftijd. Tien dagen post challenge worden alle overlevende dieren geëuthanaseerd waarna de bursa wordt verwijderd en gescoord op leasies. Als referentie voor de bursal lesion score worden per dierproef 5 onbehandelde dieren gebruikt.

De verschillende dierproeven staan in onderstaand tabel beschreven:

group No	animals	Number of animals	age at challenge	age at necropsy	virus	titer
1	SPF	10	28 days	38 days	1	10 ¹ ELD50
2	SPF	10	28 days	38 days	1	10 ² ELD50
3	SPF	10	28 days	38 days	1	10 ³ ELD50
4	SPF	10	28 days	38 days	1	10 ⁴ ELD50
5	SPF	5	NA	38 days	NA	NA
6	SPF	10	28 days	38 days	2	10 ¹ ELD50
7	SPF	10	28 days	38 days	2	10 ² ELD50
8	SPF	10	28 days	38 days	2	10 ³ ELD50
9	SPF	10	28 days	38 days	2	10 ⁴ ELD50
10	SPF	5	NA	38 days	NA	NA
11	SPF	10	28 days	38 days	3	10 ¹ ELD50
12	SPF	10	28 days	38 days	3	10 ² ELD50
13	SPF	10	28 days	38 days	3	10 ³ ELD50
14	SPF	10	28 days	38 days	3	10 ⁴ ELD50
15	SPF	5	NA	38 days	NA	NA

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

De Europese Farmacopee schrijft een minimum aantal dieren voor. Het aantal doses is gekozen omdat beperkt informatie over de virulentie van deze stammen beschikbaar is en voorkomen moet worden dat de virusstam nogmaals getest moet worden met andere doses. De negatieve controle groep wordt gebruikt als referentie voor de bursal lesion score.

B. De dieren

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

Kip is het doeldier; SPF-dieren voorgeschreven volgens Europese Farmacopee. 135 dieren totaal (3x45); tot 38 dagen leeftijd.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij

het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

De Europese Farmacopee schrijft een minimum aantal dieren voor, evenals diersoort. Het aantal doses van vier per stam is gekozen omdat beperkt informatie over de virulentie van deze stammen beschikbaar is en voorkomen moet worden dat de virusstam nogmaals getest moet worden met andere doses. De verschillende stammen worden niet tegelijk getest in verband met de beschikbare capaciteit, waardoor het aantal negatieve dieren niet kan worden gereduceerd.

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 dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De verschillende veldisolaten zijn voor dit doel nog niet eerder 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

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening; toediening oculair; challenge-periode met kans op lichte 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.

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

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?

K. Classificatie van ongerief

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

Matig 120 dieren

Licht 15 dieren (controledieren)

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Dieren worden aangeboden voor sectie.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

X Ja

DEC-advies projectaanvraag 201608

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 IBDV virus stocks for challenge studies
3. Titel van de NTS
Ontwikkeling van challenge modellen voor het testen van vaccins tegen de ziekte van Gumboro.
4. Type aanvraag:
 - ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - DEC BI Weesp
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC 6 juni 2016
 - aanvraag compleet 6 juni 2016
 - in vergadering besproken 13 juni 2016
 - aanpassing aanvraag 12 augustus 2016
 - advies aan CCD 12 augustus 2016
7. Eventueel horen van aanvrager
 - In vergadering van 13 juni 2016 heeft de onderzoeker het project toegelicht en vragen van de DEC beantwoord
 - Plaats Weesp
 - Aantal aanwezige DEC-leden 6,
 - Aanwezige (namens) aanvrager [REDACTED]
 - Strekking van de vragen en antwoorden

NTS

Vraag DEC: In tweede zin van de NTS staat "De ziekte kan onder andere een verhoogde sterfte veroorzaken". Verhoogde sterfte ten opzichte van wat?

juni 2016

Antwoord onderzoeker: Verhoogde sterfte ten opzichte van normale sterfte in de praktijk.

- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag
Bijlage 3.4.4.1

Sectie A staat "Omdat het vaccin kandidaat tegen IBD zal worden gecombineerd met een rechVT ...". Dit is niet correct. Dit moet zijn "Omdat **de** vaccin kandidaat tegen IBD zal worden **ingebouwd in** een rechVT" of iets van dezelfde strekking.

Sectie A vermeldt: "De primaire uitkomstparameters zullen de klinische verschijnselen zijn en de bursal lesion score van de overlevende dieren op 10 dagen post challenge". De DEC begrijpt dat deze tekst is ontleend aan de EP monografie maar elders meldt de onderzoeker dat er geen risico is op sterfte als gevolg van het experiment. Daarom kan de tekst beter worden aangepast met een tekst die beter past bij de te verwachten verschijnselen (in plaats van overlevende dieren). Tevens is het wenselijk een toelichting toe te voegen aan de bijlage of aan het projectvoorstel waarin wordt uitgelegd waarom in de praktijk wel uitval optreedt (zie 3.1 van project) maar dat bij de challenge toch geen uitval verwacht wordt.

Sectie A tabel geeft 3 maal groepen 1 tot en met 5. Dit kan in de uitvoering verwarrend zijn. Bij voorkeur groepen doornummeren om ze goed van elkaar te kunnen onderscheiden.

Sectie I worden de soorten aantasting van welzijn beschreven. In de laatste alinea wordt gevraagd welke maatregelen ter reductie van ongerief worden genomen. In het antwoord op die vraag wordt alleen ingegaan op klinische verschijnselen en maatregelen in verband daarmee. Er wordt niet ingegaan op de andere soorten aantasting zoals fixatie en toediening. Dit dient te worden toegevoegd aan de aanvraag.

Sectie K vermeldt nu voor alle 135 dieren matig ongerief. De DEC is van mening dat de groepen 5 (onbehandelde dieren) licht ongerief ondergaan. Dit dient aangepast of door de onderzoeker beter toegelicht te worden als ook voor groepen 5 matig ongerief verwacht wordt.

NTS

Eerste zin van de NTS vermeldt "De ziekte van Gumboro (IBD) is een virusziekte die zich vermeerderd ...". Dit moet aangepast worden in "De ziekte van Gumboro (IBD) is een virusziekte **veroorzaakt door een virus dat** zich vermeerderd".

Sectie 3.2 vermeldt 2 maal "isolaten". Dit moet "stammen" zijn.

Onder 4.3 staat de tekst "bij ziekte of aantasting van het welzijn worden de inspecties opgevoerd". Hier wordt bedoeld dat de frequentie van de inspecties wordt verhoogd. Dit dient verbeterd te worden.

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 (zie C1)
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 en bovendien is het project gebaseerd op wettelijke eisen beschreven in de Europese Pharmacopee (EP).
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 belang is substantieel. Het beoogde product heeft een grote relevantie voor diergezondheid omdat er een verbetering ten opzichte van bestaande vaccins wordt beoogd. Ook heeft het project een belang voor voedselkwaliteit voor de mensen die de dieren eten.
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 IBD 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 geclassificeerd. Dit type onderzoek is binnen de faciliteiten in Weesp veelvuldig uitgevoerd en de betrokkenen (inclusief de DEC) hebben een goed beeld van wat er aan ongerief te verwachten is. De DEC komt tot dezelfde inschatting van het ongerief.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**. Het beschreven model is vereist 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

juni 2016

informatie om dit te beoordelen. Het model en de aantallen is gebaseerd op 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.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd (na aanpassing).

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. Dit oordeel is gebaseerd op een substantieel belang en een matig verwacht ongerief, Het is een unaniem besluit.

Deze afweging is gebaseerd op de onder A7 beschreven overwegingen, het onder C3 beschreven belang, de onder C4 beschreven haalbaarheid en het onder C6 beschreven ongerief.

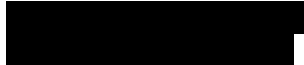
E. Advies

1. Advies aan de CCD
 - ☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen
2. Het uitgebrachte advies is genomen op basis van unanimiteit.



> 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
AVD224002016646

Bijlagen

2

Datum 15 augustus 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 12 augustus 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016646. 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

KvK-nummer: 55530133
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 september 2016
Geplande einddatum: 1 september 2021
Titel project: Titration of IBDV virus stocks for challenge studies
Titel niet-technische samenvatting: Ontwikkeling van challenge modellen voor het testen van vaccins tegen de ziekte van Gumboro
Naam DEC: DEC BIAHO
Postadres DEC: postbus 36, (1380 AA Weesp)
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 935,-
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:

12 augustus 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
AVD224002016646

Bijlagen

2

Datum 15 augustus 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 15 augustus 2016

Vervaldatum: 14 september 2016

Factuurnummer: 16700646

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016646	€ 935,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.



> 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
AVD224002016646

Datum 6 september 2016

Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 12 augustus 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Titration of IBDV virus stocks for challenge studies" met aanvraagnummer AVD224002016646. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Kunt u voor de Bijlage Dierproeven de 3V's beter beschrijven? U beschrijft wel waarom dit aantal dieren nodig is, maar kunt u ook Vervanging en Verfijning beschrijven? U mag deze gegevens aanleveren per e-mail.

Kunt u in de NTS de term 'bursal lesion score' wijzigen of uitleggen? Deze term is bij een leek niet bekend. Een nieuwe NTS kunt u aanleveren per NetFTP of per post.

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

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuur u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

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

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

Melding bijlagen

U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen?

Voeg altijd deze Melding Bijlagen toe.

Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.

Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl

Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw Gegevens

Naam instelling: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations
BV

Adres:

Postcode en plaats:

Aanvraagnummer: AVD224002016646

2 Bijlagen

Welke bijlagen stuurt u mee?

Vink de bijlagen aan of vul de naam of omschrijving in.

Projectvoorstel

Beschrijving Dierproeven

Niet-technische samenvatting

Melding Machtiging

Aanvraagformulier

.....

O

O

3 Ondertekening

Naam:

Datum: - -

Handtekening:

Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim
Animal Health Operations bv

Weesp, 12 september 2016

Betreft: Aanvraag vergunning dierproef AVD224002016646

Geachte heer/mevrouw der CCD,

Op 12 augustus j.l. heb ik het project "Titration of IBDV virus stocks for challenge studies" met aanvraagnummer AVD224002016646 bij u ingediend. Naar aanleiding van deze aanvraag hebt u mij 2 aanvullende vragen doen toekomen ten behoeve van de beoordeling. In deze brief zal ik trachten deze zo volledig mogelijk te beantwoorden.

- De eerste vraag betreft een uitgebreidere beschrijving van de toepassing van de 3V's en dan met name waar het gaat om vervanging en verfijning. De vermindering is reeds als volgt beschreven: *“De Europese Farmacopee schrijft een minimum aantal dieren voor, evenals diersoort. Het aantal doses van vier per stam is gekozen omdat beperkt informatie over de virulentie van deze stammen beschikbaar is en voorkomen moet worden dat de virusstam nogmaals getest moet worden met andere doses. De verschillende stammen worden niet tegelijk getest in verband met de beschikbare capaciteit, waardoor het aantal negatieve dieren niet kan worden gereduceerd.”*

Ten aanzien van de vervanging kan ik het volgende aanvullen: omdat de kip het doeldier is, is deze ook het beste onderzoeksmodel en daardoor verdient het niet de voorkeur deze te vervangen. Daarnaast vereist de Europese Farmacopee (monograaf 0587), welke wij ten behoeve van uiteindelijke registratie dienen te volgen, dat er kippen worden gebruikt.

Om deze redenen is besloten dat vervanging niet mogelijk is.

Omtrent de toe te passen verfijning is in de bijlage beschreven: *“Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen*

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

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

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 dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.”

En

“Fixatie, het plaatsen van de wing-tags en toedienen van de challenge gebeurt door zeer ervaren diervverzorgers, wat de pijn en stress van de dieren gedurende deze handelingen minimaliseert.”

Ten aanzien hiervan kan ik aanvullen dat deze, vanwege de aard van de proef (het ontwikkelen van een challenge model) niet gericht kan worden op anesthesie/analgesie. De Verfijning (het minimaliseren van het ongerief van de dieren) zal daarom bestaan uit het verfijnen van de huisvesting, het hanteren/behandelen van de dieren en het op het juiste moment toepassen en nauwkeurig definiëren van het humane eindpunt. De dieren worden gehuisvest volgens richtlijn 2010/63 EU. Daarbij hebben de dieren ad libitum beschikking over voer en water en is er een scharrelbak aanwezig. Ter voorkoming van pikkerij kan rood licht worden aangezet. Alle handelingen en toedieningen worden uitgevoerd door zeer ervaren en vakbekwame diervverzorgers. De dieren worden minstens dagelijks klinisch geïnspecteerd of vaker indien nodig en eventueel wordt overlegd met de verantwoordelijke dierenarts. Bij lijden van het dier zoals vastgesteld door de diervverzorger of dierenarts, of het bereiken van het beschreven humane eindpunt, wordt een dier geëuthanaseerd. De methode is afhankelijk van de leeftijd (inhalatie-euthanasie of cervicale dislocatie) maar altijd beschreven in richtlijn 2010/63/EU.

- De tweede vraag betreft de Niet-Technische Samenvatting. Hierin wordt de term “bursal lesion score” gebruikt. De CCD ontvangt een nieuwe versie van de NTS waarin deze term is toegelicht, zodat ook dit voor de leek duidelijk is.

Hopende u hiermede helderheid te hebben verschaft,

Met vriendelijke groet,

████████████████████



> 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
AVD224002016646
Bijlagen
1

Datum 21 september 2016
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 12 augustus 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Titration of IBDV virus stocks for challenge studies" met aanvraagnummer AVD224002016646. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 12 september 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Dit betreft de 3V's en een nieuwe NTS.

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 1 sub a van de wet wordt gesteld om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Titration of IBDV virus stocks for challenge studies" starten. De vergunning wordt afgegeven van 21 september 2016 tot en met 1 september 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 12 augustus 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

aanvullende algemene voorwaarde(n) 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.

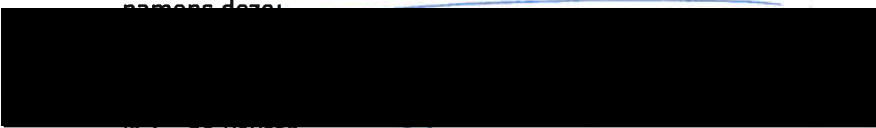
Meer informatie

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
Adres: Postbus 36
Postcode en plaats: 1380 AA WEESP
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 21 september 2016 tot en met 1 september 2021, voor het project "Titration of IBDV virus stocks for challenge studies" met aanvraagnummer AVD224002016646, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 12 augustus 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 12 augustus 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 12 september 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 12 augustus 2016, ontvangen op 12 augustus 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 12 september 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Toegepast onderzoek				
	Kippen / SPF-dieren	135	89% Matig 11% Licht	

Voorwaarden

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

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 afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde 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 blijven schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

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

Uit artikel 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.