

Inventaris Wob-verzoek W23-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS 202114456	reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	Aanvraag projectvergunning (natte handtekening), d.d. 01-02-2021				x		x		x	
2	Aanvraag projectvergunning, d.d. 01-02-2021				x		x		x	
3	Begeleidende brief bij aanvraag				x		x		x	
4	Projectvoorstel bij aanvraag				x				x	
5	Bijlage dierproeven bij aanvraag				x				x	
6	NTS bij aanvraag			x						
7	E-mail aan DEC om advies projectvergunning, d.d. 01-02-2021				x				x	
8	DEC advies, d.d. 11-03-2021				x		x		x	
9	Projectvoorstel na DEC advies				x				x	
10	Bijlage dierproeven na DEC advies				x				x	
11	NTS na DEC advies			x						
12	Toelichting aanpassingen bij NTS na DEC advies				x				x	
13	Adviesnota aan CCD concept, d.d. 15-03-2021 met opmerkingen				x		x		x	x
14	Adviesnota aan CCD concept, d.d. 15-03-2021				x		x		x	x
15	Adviesnota aan CCD definitief, d.d. 22-03-2021				x		x		x	x
16	E-mail CCD aan vergunninghouder over projectvergunning, d.d. 22-03-2021				x		x		x	
17	E-mail intern beraad, d.d. 06-04-2021				x		x			
18	E-mail intern beraad, d.d. 06-04-2021				x		x		x	
19	E-mail intern beraad, d.d. 06-04-2021				x		x		x	x
20	E-mail intern beraad, d.d. 06-04-2021				x		x			
21	E-mail intern beraad, d.d. 07-04-2021				x		x		x	x
22	E-mail intern beraad, d.d. 08-04-2021				x		x		x	x
23	E-mail intern beraad, d.d. 12-04-2021				x		x		x	x
24	E-mail intern beraad, d.d. 12-04-2021				x		x		x	x
25	Adviesnota aan CCD, d.d. 12-04-2021				x		x		x	x
26	E-mail intern beraad, d.d. 13-04-2021				x		x			
27	E-mail intern beraad, d.d. 14-04-2021				x		x			x
28	E-mail intern beraad, d.d. 14-04-2021				x		x			
29	E-mail intern beraad, d.d. 14-04-2021				x		x			x
30	E-mail intern beraad, d.d. 15-04-2021				x		x			x
31	NTS na vragen CCD en definitieve versie			x						

32	Beschikking, d.d. 16-4-2021				x		x		x	
33	E-mail CCD aan DEC, terugkoppeling over projectaanvraag d.d. 18-05-2021				x		x		x	
34	Jaarlijkse terugkoppeling 2021 vergunninghouder				x			x	x	
35	Reactie CCD jaarlijkse terugkoppeling 2021				x		x		x	
36	Jaarlijkse terugkoppeling 2022 vergunninghouder				x			x	x	
37	Reactie CCD jaarlijkse terugkoppeling 2022				x		x		x	



04 FEB 2021

14456

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.centralecommissiedierproeven.nl of in de toelichting op de website.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1

Gegevens aanvrager

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

Ja > Vul uw deelnemernummer in

14456

Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Wat voor aanvraag doet u?

Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 1.3

Wijziging > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.1

Melding > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.2

1.3 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie

5.1 lid2h

Titel, voorletters en achternaam van de portefeuillehouder

Titel

Voorletters

Achternaam

Dhr. Mw

E-mailadres contactpersoon

5.1 lid2e

Titel, voorletters en achternaam van de diens gemachtigde (indien van toepassing)

Titel

Voorletters

Achternaam

Dhr. Mw

5.1 lid2e

E-mailadres gemachtigde

5.1 lid2e

Vul de gegevens van het postadres in.

Straat en huisnummer

5.1 lid2h

Postcode en plaats

Postbus, postcode en plaats

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters

5.1 lid2e

Dhr. Mw.

Functie

5.1 lid2e

Afdeling

5.1 lid2h

1.5	<i>(Indien van toepassing)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	Telefoonnummer	5.1 lid2e	
		E-mailadres	5.1 lid2e	
		(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	5.1 lid2e	
		Afdeling	5.1 lid2h	
1.6	<i>(Indien van toepassing)</i> Vul hier de gegevens in van de persoon aan wie de portefeuillehouder de verantwoordelijkheid inzake de algemene uitvoering van het project en de overeenstemming daarvan met de projectvergunning heeft gedelegeerd.	Telefoonnummer	5.1 lid2e	
		E-mailadres	5.1 lid2e	
		(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie		
		Afdeling		
1.7	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de Instantie voor Dierenwelzijn	Telefoonnummer	5.1 lid2h	
		E-mailadres	5.1 lid2h	
1.8	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > <i>Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nee		

2 Over uw aanvraag

2.1	Gaat uw aanvraag over een <i>wijziging</i> op een vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
		<input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder kort de wijziging en de onderbouwing daarvan weer. Geef in de originele formulieren (niet-technische samenvatting, projectvoorstel en bijlage dierproeven) duidelijk aan (bij voorbeeld in een andere kleur) waar de projectaanvraag wijzigt. Ga daarna verder met vraag 6.
2.2	Gaat uw aanvraag over een <i>melding</i> op een vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
		<input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder weer wat deze melding inhoudt en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

3.1	Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	11 - 4 - 2021
		Einddatum (t/m)	10 - 4 - 2026
3.2	Wat is de titel van het project?	Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department	
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Batch veiligheidscontrole testen voor veterinaire biologische producten in de Quality Control Operations Afdeling	
3.4		Naam DEC	5.1 lid2h
		Postadres	5.1 lid2h

Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) van voorkeur?

E-mailadres

5.1 lid2h

4 Factuurgegevens

4.1 (Indien factuuradres afwijkt van de gegevens uit vraag 1.3) Vul de gegevens van het factuuradres in.

05 FEB 2021

Naam:		Afdeling:
Straat:		Huisnummer:
Postcode:	Plaats:	
Postbus:	Postcode:	Plaats:
E-mail:		
Ordernummer:		

4.2 (optioneel) Vul hier het ordernummer van de instelling in.

5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

Projectvoorstel Aantal bijlage(n) dierproeven 1

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 en per post naar de Centrale Commissie Dierproeven (voor adresgegevens zie website)

Ondertekening door de portefeuillehouder namens de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.8). 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 C 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

5.1 lid2e

Functie

5.1 lid2e

Plaats

5.1 lid2h

Datum

1 - 2 - 2021

Handtekening

5.1 lid2e



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.centralecommissiedierproeven.nl, of in de toelichting op de website.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1

Gegevens aanvrager

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

<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	5.1 lid2h
<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	

- 1.2 Wat voor aanvraag doet u?

<input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 1.3
<input type="checkbox"/> Wijziging > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.1
<input type="checkbox"/> Melding > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.2

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

Naam instelling of organisatie	Intervet International BV			
Titel, voorletters en achternaam van de portefeuillehouder	Titel	Voorletters	Achternaam	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw
	5.1 lid2e		5.1 lid2e	

E-mailadres contactpersoon	5.1 lid2e
----------------------------	-----------

Titel, voorletters en achternaam van de diens gemachtigde (indien van toepassing)	Titel	Voorletters	Achternaam	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw
	5.1 lid2h, 5.1 lid2e			

E-mailadres gemachtigde	5.1 lid2e
-------------------------	-----------

- Vul de gegevens van het postadres in.

Straat en huisnummer	5.1 lid2h	35
Postcode en plaats		
Postbus, postcode en plaats		

- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
Functie	5.1 lid2e	
Afdeling	5.1 lid2h	

	Telefoonnummer	5.1 lid2e	
	E-mailadres	5.1 lid2e	
1.5	(Indien van toepassing) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	5.1 lid2e <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
	Functie	5.1 lid2e	
	Afdeling	5.1 lid2h	
	Telefoonnummer	5.1 lid2e	
	E-mailadres	5.1 lid2e	
1.6	(Indien van toepassing) Vul hier de gegevens in van de persoon aan wie de portefeuillehouder de verantwoordelijkheid inzake de algemene uitvoering van het project en de overeenstemming daarvan met de projectvergunning heeft gedelegeerd.	(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
	Functie		
	Afdeling		
	Telefoonnummer		
	E-mailadres		
1.7	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de Instantie voor Dierenwelzijn	Telefoonnummer	5.1 lid2h
	E-mailadres	5.1 lid2h	
1.8	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<input type="checkbox"/> Ja > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging mee met deze aanvraag</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nee	

2 Over uw aanvraag

2.1	Gaat uw aanvraag over een <i>wijziging</i> op een vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3 <input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder kort de wijziging en de onderbouwing daarvan weer. Geef in de originele formulieren (niet-technische samenvatting, projectvoorstel en bijlage dierproeven) duidelijk aan (bij voorbeeld in een andere kleur) waar de projectaanvraag wijzigt. Ga daarna verder met vraag 6.
2.2	Gaat uw aanvraag over een <i>melding</i> op een vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3 <input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder weer wat deze melding inhoudt en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

3.1	Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum 11 - 4 - 2021 Einddatum (t/m) 10 - 4 - 2026
3.2	Wat is de titel van het project?	Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Batch veiligheidscontrole testen voor veterinaire biologische producten in de Quality Control Operations Afdeling
3.4		Naam DEC 5.1 lid2h Postadres

Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) van voorkeur?

E-mailadres

§ 1 lid 2h

4 Factuurgegevens

4.1 (indien factuuradres afwijkt van de gegevens uit vraag 1.3) Vul de gegevens van het factuuradres in.

Naam:	Afdeling:	
Straat:	Huisnummer:	
Postcode:	Plaats:	
Postbus:	Postcode:	Plaats:
E-mail:		

4.2 (optioneel) Vul hier het ordernummer van de instelling in.

Ordernummer:

5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht	
<input checked="" type="checkbox"/> Projectvoorstel	Aantal bijlage(n) dierproeven 1
<input checked="" type="checkbox"/> Niet-technische samenvatting	
Overige bijlagen, indien van toepassing	
<input type="checkbox"/> Melding Machtiging	
<input type="checkbox"/>	

6 Ondertekening

6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD en per post naar de Centrale Commissie Dierproeven (voor adresgegevens zie website)

Ondertekening door de portefeuillehouder namens de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.8). 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 C 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	§ 1 lid 2e
Functie	§ 1 lid 2e
Plaats	§ 1 lid 2h
Datum	1 - 2 - 2021
Handtekening	

Onderwerp: Aanvraag nieuwe vergunning AVD **5.1 lid2h**

5.1 lid2h, 1 februari 2021

Geachte heer, mevrouw,

Naar aanleiding van de telecon met CCD op 30 juni 2020 sturen wij u bij deze de aanvraag voor nieuwe vergunning. Tijdens de telecon afgelopen jaar hebben wij u een overzicht gegeven van de landen welke op dit moment de batch safety testen nog vereisen op basis van lokale wet- en regelgeving, ondanks onze inspanning om deze test te verwijderen.

Deze aangevraagde vergunning betreft de uitvoer van batch safety testen voor deze specifieke non-EU landen.

Doelstellingen die wij wel hebben kunnen realiseren sinds 2018 is het terugbrengen van aantal landen van 24 naar 9 welke nog safety testen zouden vereisen. Tevens is er een reductie van het aantal testen (en daarmee dieren) gerealiseerd door vergroten van productiebatches, dit heeft geresulteerd in een reductie van het benodigde aantal dieren.

Wij hopen dat in navolging van ons goede gesprek afgelopen jaar u deze aanvraag in behandeling wilt nemen en hopen van u te horen aangaande uw overweging.

5.1 lid2e

Projectvergunninghouder

5.1 lid2h



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

This company is a global animal health business unit. The company is dedicated to preserving and improving the health, well-being and performance of companion animals (dogs, cats, rabbits and horses) and livestock (ruminants, pigs, poultry, and farmed fish).

Veterinary biological products are often heterogeneous immunobiological products containing various components such as antigens, adjuvants, excipients, and preservatives. Due to this complexity and the intrinsic variability of the production process, each batch of the final product is regarded as unique, and regulatory authorities therefore require that quality testing is performed on each batch of a licensed veterinary biological product before its release onto the market. The quality control department (QC) of this company is responsible for the quality control and transfer- and release testing of seeds, antigens, intermediates and final product of virological, bacteriological, immunological and parasitological biologicals produced in a number of international production facilities (including external suppliers). The department is also responsible for the compulsory stability testing of registered veterinary biological products and products at the end of the development phase. Furthermore, quality control testing is performed to support test and/or production transfers of seeds, antigens, intermediates and final product of virological, bacteriological, immunological and parasitological biologicals to and from other international production facilities (including external suppliers).

The quality control testing of veterinary biological products is described in various product-specific or general requirements that have been laid down in EU directives, the European Pharmacopoeia (Ph.Eur), for example for potency testing and guidelines and regulations of the European Medicines Agency and other international regulatory authorities. Guidelines and regulations of the European Medicines Agency and other international regulatory authorities concern a wide variety of authorities since the company supplies to many foreign countries, each conducted with their own national policies and guidelines, for example the mandatory safety testing of poultry vaccines for Brazil. The company is advised about the different policies and guidelines of foreign countries by our regulatory employees (CORA).

During the development of a new product in R&D these tests (in vitro and in vivo) are developed based on the requirements of the guidelines, formalized in Standard Operating Procedures (SOP's), and then transferred to the quality control department for routine testing. Each batch has to undergo quality control testing before it can be released to the market. Quality control tests of veterinary biological products can vary depending on the nature of the product, but in principle the following tests can be performed on a product:

- Quality (in vitro/physical/chemical testing)
- Potency (in vitro/in vivo)
- Batch safety / Residual toxicity (in vivo)
- Extraneous agents (in vitro/in vivo)
- Identity (in vivo/ in vitro)
- Sterility/Mycoplasma testing/Inactivation control

Development of new combined (multiple components) veterinary biological products can be tested in the currently approved animal studies (for example tests for single component veterinary biological products). This way the complete development of a new Quality Control test is not needed, resulting in a reduction of animals that is needed in development of a new vaccine, including its quality control tests and/or stability testing.

One of the tests performed on veterinary biological products is batch safety test. Although batch safety testing is not applied in the European Union anymore, there are still some specific non-EU regulatory authorities which require batch safety testing conform their national regulations despite all efforts from this company to delete this test from the various product-specific product dossiers for these regulatory authorities. The company has been, and still is, making great efforts to omit the batch safety testing. [REDACTED]. This way the company has already successfully omitted batch safety testing for a lot of products for many (non-Eu and EU) countries. However, due to national legislation or other local requirements currently 9 non-EU countries still require batch safety testing, see 3.2 for more details.

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

3.2.1 This project's objective is to support regulatory batch safety testing of veterinary biological products and related 3R activities. Furthermore, quality control batch safety testing is performed to support production and/or test transfers to or from other international production facilities (including external suppliers).

The quality control department performs Batch Safety testing only for specific Non-EU countries. Although batch safety testing is not applied in the European Union anymore, there are still some regulatory authorities which require batch safety testing conform their national regulations. For these specific countries these animal studies ensure that the released batches of veterinary biological products are safe.

Safety testing is still required for:

- China
- South Korea
- Brazil
- India
- Russia
- Ukraine
- Thailand
- Japan
- Chile

The company has been, and still is, making great efforts to omit the batch safety testing. However, at this moment, the countries listed above have not (yet) approved the deletion of the batch safety testing. Within this project proposal also **incidentally** additional **safety** testing **could be** included **for the countries that have not yet approved the deletion of the batch safety test. In an effort to pursue the non-EU countries to delete the batches safety testing, countries may require supportive data.** The additional safety testing is in that case performed to give supportive information and pursue the specific countries to omit the batch safety testing **if requested by the authorities.** Furthermore, these tests can also be used to improve batch safety testing regarding 3R.

At the moment there is no alternative method or release possible for supply to these countries as they are required by the local regulatory authorities where not testing batch safety is not considered as an alternative. Batch safety tests are no longer required for release of product in EU/EEA (European Economic Area).

3.2.2. The objective is achievable based on the use of pre-described procedures approved by the non-EU specific authorities. The company evaluated the deletion of the batch safety testing for these specific non-EU countries. By deletion of this test, more animal studies **could** be conducted in the individual countries where no control would be possible on animal welfare or product can not be delivered to these countries causing animal welfare risks. Moreover, this company has many years of experience in these tests, originating from the time that these tests were part of the Ph Eur and mandatory for general batch release.

3.2.3 Batch safety testing is no longer required in EU. However, this company supplies veterinary biological products to non-EU countries with other (non-EU) regulations and guidelines. To supply these non-EU countries relevant requirements are described in (country-)specific product dossiers approved by these regulatory authorities. Not testing batch safety is not approved as an acceptable alternative for these countries. Batch safety studies performed for the specific non-EU countries are based on the former Ph Eur methods.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

3.3.1 Veterinary biological products are the most successful medicines for the prevention and eradication of animal diseases and thereby contribute to public health and animal welfare. The production processes for veterinary biological products such as vaccines show an intrinsic variability associated with the culturing, purification and, where required, inactivation of micro-organisms, making each batch unique.

The presence of additional antigens, preservatives and adjuvants, make the final composition of these products even more complex. Therefore, each batch of the final product is regarded as unique, and some Non-EU regulatory authorities require that batch safety testing is performed on each batch of a licensed product before its release onto their market. The batch safety testing of the veterinary biological products is mandatory and the requirements are described in (country-)specific product dossiers approved by the regulatory authorities. Therefore, each batch intended for the marketing to these specific non-EU countries (see 3.2) is tested for quality control purposes with emphasis on animal batch safety testing on final product to ensure safety conform their national legislation or other local requirements. If project would not be approved supply to these countries is immediately at stake, threatening public health and animal welfare by prevention and eradication of animal diseases. If batch safety testing is not performed by the company upon release, the specific **individual** non-EU countries may conduct their own safety testing individually upon receipt of the batch. In this case this would mean that a batch **could** result in the use 9 times **as much** animals per batch if safety testing would not be done by the company, **since one batch can be distributed to multiple countries**. Taiwan, for example, accepted the deletion of the safety test in the product specific dossiers. Therefore, the company does not have to test batch safety test for Taiwan batch's anymore. However, as a consequence Taiwan confirmed that local testing will be conducted according to local inspection standard.

3.3.2

Distribution/sale in specific non-EU countries:

Relevance: public health and animal welfare by prevention and eradication of animal diseases.

Ethics

Relevance: Reducing number of tested animals per batch for the specific non-EU countries, since testing once on bulk batch will prevent local testing on batch orders.

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

During the development of a new veterinary biological product in R&D the quality control tests (in vitro and in vivo) are developed based on the requirements of the guidelines, formalized in Standard Operating Procedures (SOP's), and subsequently transferred to the quality control department for routine testing.

Due to national legislation or other local requirements currently 9 non-EU countries still require batch safety testing. The technical details of the batch safety tests (SOP) are described in the product-specific dossiers for the specific non-EU countries. The method is mostly derived from the former Ph. Eur. methods for batch safety testing (before deletion).

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Batch safety tests: inoculation of target animals with an overdose of the product, in general **maximal 2** doses for inactivated products and **maximal 10** doses for live products. **The number of doses to be inoculated is described in the product-specific dossiers (based on former methods in Ph Eur). The amount of inoculate is conform guidelines for code of practices, for example maximum 5 ml SC in dogs.** The animals are then observed for clinical signs for a certain period (in general 2-3 weeks). This generally means observation for abnormal systemic (clinical signs, body temperature etc.) and local (injection site) reactions after administration. In some cases blood sampling is done for extraneous agents testing. By combining the batch safety test with extraneous agents test number of animals can be reduced.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

This project proposal is written for the routine release of product batches for products that have already been approved for commercial production/sale. Batch safety testing for veterinary biological products is mandatory and performed in line with the products specific dossiers and according to the various documents from international regulatory authorities. The testing determines whether the product batches comply with the specified requirements for release, based on the requirements of regulatory authorities. **The requirements and the different components of the batch safety release test are described in the**

product specific dossiers approved by the regulatory authorities. Every product batch is considered unique and should therefore be tested separately, regardless the outcome of previous batch(es).

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Batch safety testing for non-EU countries
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1

General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.

[REDACTED]

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

[REDACTED]

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Batch safety testing for non-EU countries

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Batch safety studies are mandatory for specific non-European markets (the company is a global company) as they are specified by regulatory authorities based on for example local legislation. The quality control department assesses the safety of live and inactivated veterinary biological product batches where the following must be studied:
The effect on general health; with live veterinary biological products particular attention should be paid to those signs typical of infection with the virulent organism. After administration, one or more of the following parameters will be evaluated where applicable:

- * Clinical signs (e.g. changes in general health)
- * Assessment of injection site reactions
- * Body temperature
- * Immunological/hematological parameters (blood sampling)

Batch safety studies are often combined with testing for extraneous agents. In this case blood samples are taken and used for testing for quality control.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Two or more of the following treatments will be employed (in italics the frequency of the treatments):

1. Temperature transponder placement subcutaneous (cats and dogs) (1x)
2. Administration of veterinary biological product (cats, dogs, pigs, cattle and chickens) (Intramuscular/intravenous/intradermal/subcutaneous/ intranasal/ocular/oral/wing web) (1x - 4x)
3. (Rectal) measurement of body temperature (pigs) (1x - daily, up to twice a day on day of vaccination)
4. Palpation of the injection site (dogs, cats, pigs, cattle and chickens) (1x - daily)
5. Blood sampling (pigs, cattle and chickens) (1x - 2x)

The duration of all procedures described above will only be minutes. The length of the observation period after vaccination is typically 14 days after each vaccination, unless specified otherwise. Harvested blood cells are used in case of combined extraneous agents testing.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The numbers of animals to be used in safety studies with final products are specified in (country-)specific product dossiers approved by the regulatory authorities, and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities while using the minimum possible number of animals.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Based on the expected number of product batch (**forecast**) releases for the specific non-EU countries in the next 5 years, the total expected number of animals that will be used is:

Species	5 years animal use	5 years total animal use
Dogs	250	6360
Cats	10	
Pigs	5000	
Cattle	100	
Chickens	1000	

The forecast of number of batches is based on already expected number of batches in upcoming 5 years and based on historical data (3 years). To calculate the estimated amount of animals used the number of required animal per batch is taken into account, together with the expected growth of the company/products.

For dogs the number also includes the possibility of testing multiple batches per animal.

Example for calculation pigs: 2261 animals used in recent 3 years, forecast is in line with these past 3 years (including growth 20%). Per batch 2 to 5 animals can be used, dependent on registered amount of animals used in the product specific dossiers. This would result in an expected amount of 5000 animals. Within this 5000 animals also unexpected cases, such as an incidental test repetition is included.

Both sexes are used.

Origin chickens:

Own SPF poultry breeding unit or commercial vendor.

Origin dogs:

Dogs will be derived from SPF breeding facilities or purchased from commercial certified suppliers of laboratory dogs.

Origin pigs/cattle:

Commercial vendor or affiliated farm.

Origin cats:

Cats will be derived from SPF breeding facilities or purchased from commercial certified suppliers of laboratory cats.

Age of animals:

The required species and age is usually designated as the most sensitive species or age for the test component in question. If such specific knowledge is not available the most practical choices are made, based on possibilities for purchase and housing conditions. Moreover, animals must be immunologically fit to be subjected to immunizations and blood samplings (in case of combined extraneous agents testing).

The group sizes for batch safety tests are described in the (country-)specific product dossiers approved by the regulatory authorities.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

For batch safety tests it is acceptable to use animals which have already been used in other batch safety tests. Evaluation will determine if animals will be suitable for use in batch safety testing. **Evaluation will be based on, for example, microbiological status and age of the animals to determine whether they would be suitable for re-use. Studies where age and microbiological status are not restricted are suitable to re-use animals. Safety studies do often have a restriction on age, since safety tests are required on the most sensitive animal, often the youngest age at which the vaccine can be administered according to terms of use.**

Re-use can be used since animals used in a batch safety test can be used in other tests (for example other safety test). For safety tests the discomfort is generally only mild, making re-use justified. Re-use is in accordance with Directive 2010/63/EU, art 16.

In stead of re-use more often animals are used in a combined test, for example multiple batches can be tested in dogs simultaneously, or safety test is combined with Extraneous Agents test (in pigs for example).

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement:

Target animal are used for these studies in accordance with international regulations. For the batch safety tests, the species and number of animals to be used are based on the requirements from regulatory authorities and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities.

Additional testing may also be required to demonstrate equivalence and to support marketing/regulatory authorizations to approve improved or alternative methods.

Reduction: Reducing the number of animal by allowing to re-use animals and combining safety and extraneous agent testing when possible. Furthermore, various products can be tested simultaneously using the same animal, without affecting the results.

Furthermore, the performed testing for production and/or test transfers will be limited to the minimal of tests needed where possible based on regulatory requirements for registration of a new production and/or testing site. **5.1 lid2h**

5.1 lid 2h . Stability testing within complete shelf life is a legal obligation. To reduce the amount of animals used for these tests, in stead of all three only 1 batch will be put on stability for the required timepoints and only at T=0 three batches will be tested for safety.

Additionally, an increase in production capacity may result in fewer batches to generate the same output (increased batch sizes), resulting in less animal testing. For example, in the last 3 years this resulted in a 32% decrease in tests, while the output increased with 21%.

Since 2018 the specific non-EU countries which require batch safety testing decreased from 24 to 9. Besides the 3R activities described above the company is also committed to the deletion of batch safety testing for the countries that currently still require batch safety testing. This is done by the submission of variations (per product per country) for the deletion of the batch safety test and by supporting Country Regulatory Affairs (CORA) operations in discussions with local authorities regarding possibilities to delete batch safety testing and to influence local legislation.

Refinement:

International regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed. Where possible it is pursued to refine the routes of administration of substances, methods and sampling techniques to improve, but without endangering the scientific outcome.

The company has buildings and facilities to meet the needs of the relevant animal species and to carry out the procedures with as little stress as possible for the animals. All animals are housed in groups and have enrichments appropriate to the animal species so that the animals can perform their normal behavior. All operations and the daily care of the animals are carried out by qualified and experienced employees. For the control of animal welfare, the company has an Animal Welfare Body and qualified veterinarians, so that appropriate care is always available.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Programs are in place for the housing and caring of animals exposed experimentally to pathogens, with emphasis on management and safety practices for containment (according to the regulations of Biosafety level 1 - 3).

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The produced vaccines are unique and proprietary to the company. To show that vaccines are compatible (combined or associated use), safety studies done with the individual vaccine batches has to be performed according to international regulations and guidelines approved by the regulatory authorities for the specific non-EU countries.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

All biotechnical procedures performed in these experiments are part of normal veterinary care/common biotechnical procedures and will induce only mild discomfort. For each species biotechnical procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution. None of the procedures will take more than a few minutes. In case local or systemic reactions occur, this will in general also lead to only mild discomfort. Because only mild discomfort is expected, applying analgesia will only increase discomfort as to apply the analgesia the animal needs to be restrained to administer the analgesia (injection, orally, etc.). Also the use of analgesia will influence systemic reaction scores and is therefore not suitable.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed. In consultation with the veterinarian and study director it will be decided whether to apply adequate veterinary care to alleviate unexpected pain and/or distress (if treatment does not interfere with the test results).

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

No adverse effects on the animals' welfare are expected based on the design of the test and biotechnical procedures.

Explain why these effects may emerge.

Not applicable

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Not applicable.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Indicate the likely incidence.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The level of discomfort is expected to be as shown in the tables below:

Batch safety	Dogs	Cats	Pigs	Cattle	Chickens
Mild (%)	100	100	100	100	100

Experiment factor	Dogs	Cats	Pigs	Cattle	Chickens
Transponder placement	Mild (100%)	Mild (100%)	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Administration of vaccine	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)
Body temperature measurement	Not applicable ¹⁾	Not applicable ¹⁾	Mild (100%)	Not applicable	Not applicable
Palpation	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)
Blood sampling	Not applicable	Not applicable	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)

1) Body temperature is measured via transponder

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

The following questions will be answered below:

- 1) If animals are not killed, what will be the destination of the animals after experiment?
- 2) If animals are killed, is the method applied described in Annex IV of Directive 2010/63/EU?
- 3) Which method of euthanasia is applied?
- 4) If animals are killed while not required for the experiment, explain reason.

Dogs and Cats:

- 1) Will be placed for adoption.
- 2) Not applicable
- 3) Not applicable
- 4) Not applicable

Pigs and Cattle:

- 1) Will return to the farm until the end of their natural/economic life
- 2) Not applicable
- 3) Not applicable
- 4) Not applicable

Chickens:

- 1) Animals will be humanely euthanized after completion of the experiment.
- 2) Method to be used is described in Annex IV of Directive 2010/63/EU
- 3) Cervical dislocation, Injection of overdose anesthetic (pentobarbital sodium), injection of anesthetic followed by cervical dislocation, injection of anesthetic followed by injection of overdose anesthetic (pentobarbital sodium) or Carbon dioxide.
- 4) Re-use or relocation is not considered, since these animals are not suitable for re-use, since often the procedures require SPF status and/or age restrictions, and are also not suitable for relocation/adoption due to practical reasons (amount of animals in combination with limited possibilities for use **or placement options** of animals). **For chickens the options for adoption are limited since demand is limited for these animals to be replaced and given the large amount of animals used.**

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Naam van het project	Batch veiligheidscontrole testen voor diergeneesmiddelen in de Quality Control Operations Afdeling
NTS-identificatiecode	NTS-NL-173214 v.1
Nationale identificatiecode van de NTS <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Land	Nederland
Taal	nl
Indiening bij EU <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	ja
Duur van het project, uitgedrukt in maanden.	60
Trefwoorden	Kwaliteitscontrole veiligheid niet-EU vaccins
Doel(en) van het project	Gebruik op grond van regelgeving en voor routineproductie: Kwaliteitscontrole (met inbegrip van tests van de veiligheid en werkzaamheid van charges)

DOELSTELLINGEN EN VERWACHTE VOORDELEN VAN HET PROJECT

Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).	<p>Het bedrijf is een wereldwijde producent van diergeneesmiddelen. Diergeneesmiddelen (vaccins) zijn meest succesvolle medicijn voor de preventie en uitroeiing van dierziekten en dragen daarmee bij aan de volksgezondheid en dierwelzijn. Het is wettelijk verplicht de geneesmiddelen te testen alvorens ze worden vrijgegeven op de markt. De afdeling kwaliteitscontrole is verantwoordelijk voor het testen van de productiecellen, antigenen, tussenproducten en eindproduct van virologische, immunologische, bacteriologische en parasitologische veterinaire producten geproduceerd in verschillende internationale productie-installaties (met inbegrip van externe leveranciers) voor kwaliteitscontrole en vrijgifte. De afdeling is ook verantwoordelijk voor stabiliteitstesten van geregistreerde producten en producten aan het einde van de ontwikkelingsfase.</p> <p>Daarnaast ondersteunt de afdeling kwaliteitscontrole bij de transfer van producties en/of testen tussen de verschillende internationale productie-sites (met inbegrip van externe leveranciers). Het productieproces van de diergeneesmiddelen kent vele variabelen door de verschillende productiestappen. Dit maakt elke geproduceerde batch uniek, waardoor elke batch gecontroleerd dient te worden op kwaliteit. Kwaliteitscontroles kunnen variëren afhankelijk van de aard van het product. Deze kwaliteitscontrole testen van diergeneesmiddelen zijn verplicht gesteld door de controlerende overheden en worden beschreven in diverse product-specifieke (inter)nationale richtlijnen. Voor enkele landen worden veiligheidsdier testen uitgevoerd ten behoeve van de kwaliteitscontrole.</p> <p>Veiligheidstesten zijn niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Echter zijn er 9 niet-EU landen die nog steeds veiligheidstesten vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen. Het verwijderen van de veiligheidstesten voor deze landen is daarmee niet acceptabel op dit moment. Kwaliteitscontrole testen op veiligheid liggen vast in registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen die zijn goedgekeurd door specifieke non-EU autoriteiten.</p>
Welke potentiële voordelen kan dit project opleveren? Leg uit hoe de wetenschap vooruit kan worden geholpen of mensen, dieren of het milieu uiteindelijk voordeel kunnen hebben bij het project. Maak, waar van toepassing, een onderscheid	<p>Diergeneesmiddelen zijn essentieel voor de bescherming van gezelschapsdieren en landbouwhuisdieren tegen besmettelijke ziekten met inbegrip van zoönosen (ziekten die ook op de mens kunnen overgaan) en zodoende bij te dragen aan het welzijn van dieren, de voedselproductie en de volksgezondheid. Het project betreft het testen van de veiligheid van veterinaire biologische producten wat voor specifieke non-EU landen als wettelijk eis gesteld wordt om veiligheid aan te tonen en de gezondheid, het welzijn van ingeënte dieren en hun omgeving (andere dieren, mensen, het milieu) te beschermen. Indien het bedrijf deze test niet doet, zullen de specifieke non-EU landen</p>

tussen voordelen op korte termijn (binnen de looptijd van het project) en voordelen op lange termijn (die mogelijk pas worden bereikt nadat het project is afgerond).

deze testen individueel uitvoeren bij ontvangst, wat uiteindelijk leidt tot een verbruik van een groter aantal dieren (9x zoveel).

VOORSPELDE SCHADE

<p>In welke procedures worden de dieren gewoonlijk gebruikt (bijvoorbeeld injecties, chirurgische procedures)? Vermeld het aantal en de duur van deze procedures.</p>	<p>Plaatsen temperatuur transponder (honden en katten), (1x) Toediening vaccin, (1x - 4x) Meting lichaamstemperatuur. (1x tot maximaal 2 keer per dag op dag van vaccinatie) Controle van locatie van injectie (palpatie), (1x tot dagelijks) Bloedafname (1x - 2x) Bovenstaande procedures duren slechts enkele minuten. De duur van de observatieperiode na vaccinatie is doorgaans 14 dagen, tenzij anders beschreven.</p>																																								
<p>Wat zijn de verwachte gevolgen/nadelige effecten voor de dieren, bijvoorbeeld pijn, gewichtsverlies, inactiviteit/verminderde mobiliteit, stress, abnormaal gedrag, en wat is de duur van die effecten?</p>	<p>De dieren ondervinden licht ongerief van de entingen en eventuele bloedafname voor het bepalen van de veiligheid van de veterinaire biologische producten.</p>																																								
<p>Welke soorten en aantallen dieren zullen naar verwachting worden gebruikt? Wat zijn de verwachte ernstgraden en de aantallen dieren in elke ernstcategorie (per soort)?</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Soort:</th> <th rowspan="2">Totaal aantal</th> <th colspan="4">Geraamde aantallen naar ernstgraad</th> </tr> <tr> <th>Terminaal</th> <th>Licht</th> <th>Matig</th> <th>Ernstig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Katten (Felis catus)</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Honden (Canis familiaris)</td> <td>250</td> <td>0</td> <td>250</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Varkens (Sus scrofa domesticus)</td> <td>5000</td> <td>0</td> <td>5000</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Runderen (Bos taurus)</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Huishoenders (Gallus gallus domesticus)</td> <td>1000</td> <td>0</td> <td>1000</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Soort:	Totaal aantal	Geraamde aantallen naar ernstgraad				Terminaal	Licht	Matig	Ernstig	Katten (Felis catus)	10	0	10	0	0	Honden (Canis familiaris)	250	0	250	0	0	Varkens (Sus scrofa domesticus)	5000	0	5000	0	0	Runderen (Bos taurus)	100	0	100	0	0	Huishoenders (Gallus gallus domesticus)	1000	0	1000	0	0
Soort:	Totaal aantal			Geraamde aantallen naar ernstgraad																																					
		Terminaal	Licht	Matig	Ernstig																																				
Katten (Felis catus)	10	0	10	0	0																																				
Honden (Canis familiaris)	250	0	250	0	0																																				
Varkens (Sus scrofa domesticus)	5000	0	5000	0	0																																				
Runderen (Bos taurus)	100	0	100	0	0																																				
Huishoenders (Gallus gallus domesticus)	1000	0	1000	0	0																																				
<p>Wat gebeurt er met de dieren die aan het einde van de procedure in leven worden gehouden?</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Soort:</th> <th colspan="3">Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren</th> </tr> <tr> <th>Hergebruikt</th> <th>Teruggeplaatst</th> <th>Geadopteerd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Katten (Felis catus)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Honden (Canis familiaris)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>Varkens (Sus scrofa domesticus)</td> <td>0</td> <td>5000</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Runderen (Bos taurus)</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren			Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd	Katten (Felis catus)	0	0	10	Honden (Canis familiaris)	0	0	250	Varkens (Sus scrofa domesticus)	0	5000	0	Runderen (Bos taurus)	0	100	0																	
Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren																																								
	Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd																																						
Katten (Felis catus)	0	0	10																																						
Honden (Canis familiaris)	0	0	250																																						
Varkens (Sus scrofa domesticus)	0	5000	0																																						
Runderen (Bos taurus)	0	100	0																																						
<p>Geef de redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure.</p>	<p>Waar mogelijk worden dieren hergebruikt. Hergebruik is mogelijk in bepaalde (andere) experimenten, bijvoorbeeld andere veiligheidstesten. Indien mogelijk gaan dieren (terug) naar de commerciële agrarische sector (rund, varken) of worden ter adoptie aangeboden (honden/katten). Indien een dier niet hergebruikt, herplaatst of geadopteerd kan worden, wordt euthanasie toegepast conform richtlijnen.</p>																																								

TOEPASSING VAN DE DRIE V'S

1. Vervanging

Beschrijf welke diervrije alternatieven op dit gebied voorhanden zijn en waarom zij niet voor het project kunnen worden gebruikt.

Kwaliteitscontroletesten op veiligheid liggen vast in registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen die zijn goedgekeurd door specifieke non-EU autoriteiten. Het is verplicht om deze procedures te volgen tenzij autoriteiten alternatieven hebben goedgekeurd welke de huidige veiligheidsdiertesten kunnen vervangen. Het bedrijf is actief betrokken bij de ontwikkeling en validatie van alternatieve methoden door middel van inhuis ontwikkeling als ook internationale samenwerking.

Mede door inspanningen van het bedrijf is sinds 2018 het aantal landen dat veiligheidsdiertesten vereist reeds gedaald van 24 naar 9 niet-Europese landen. Het bedrijf is toegewijd om de veiligheidsdiertest te verwijderen voor alle landen. Dit wil het bedrijf voor elkaar krijgen door deze landen actief te benaderen om de veiligheidsdiertesten te verwijderen en/of door nieuwe registratie- (toelatings-) dossiers in te dienen zonder veiligheidsdiertesten. Ook ondersteunt het bedrijf de lokale registratie medewerkers om mogelijkheden aan te kaarten bij lokale autoriteiten om veiligheidsdiertest te verwijderen.

2. Vermindering

Leg uit hoe de aantallen dieren voor dit project zijn bepaald. Beschrijf de stappen die zijn genomen om het aantal te gebruiken dieren te verminderen en de beginselen die zijn gebruikt bij het opzetten van de studies. Beschrijf, waar van toepassing, de praktijken die gedurende het hele project zullen worden toegepast om het aantal dieren die in overeenstemming met de wetenschappelijke doelstellingen werden gebruikt, tot een minimum te beperken. Deze praktijken kunnen bijvoorbeeld bestaan uit proefprojecten, computermodellen, het delen van weefsel en hergebruik.

Het aantal dieren dat nodig is voor de veiligheidstesten, is in de product registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen vastgelegd, welke zijn goedgekeurd door de non-EU autoriteiten. Waar mogelijk worden dieren hergebruikt in verschillende proeven om het aantal gebruikte dieren te verminderen.

3. Verfijning

Geef voorbeelden van de specifieke maatregelen (bv. verscherpte monitoring, postoperatieve behandeling, pijnbestrijding, training van dieren) die in verband met de procedures moeten worden genomen om de welzijnskosten (schade) voor de dieren tot een minimum te beperken. Beschrijf de mechanismen om gedurende de looptijd van het project nieuwe verfijningstechnieken in gebruik te nemen.

Het bedrijf beschikt over gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van de betreffende diersoorten te voorzien en om de procedures uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden in groepen gehuisvest en beschikken over kooiverrijking passend bij de diersoort, zodat de dieren hun normale gedrag kunnen uitvoeren. Alle handelingen en de dagelijkse verzorging van de dieren worden gedaan door gediplomeerde en ervaren medewerkers. Voor de controle op dierwelzijn beschikt het bedrijf over een Instantie voor Dierwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende zorg altijd beschikbaar is.

Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe

Bij vaccinontwikkeling dient de veiligheid van een diergeneesmiddel te worden aangetoond in het dier waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is voor specifieke non-EU landen. Indien het toepassen van veterinaire behandeling (bijv pijnstilling) niet interfereert met het experiment zal daar waar mogelijk adequate veterinaire behandeling worden toegepast indien dit nodig is.

Internationale richtlijnen bepalen voor een groot deel welke data nodig zijn en daarmee welke

verfijningsmethode toegepast kan worden. Voor veiligheidsdiertesten zal waar mogelijk verfijning toegepast worden met betrekking tot toediening van het diergeneesmiddel, verbetering in methode en bloedafname zonder daarbij de wetenschappelijke uitkomst te beïnvloeden.

VOOR EEN BEOORDELING ACHTERAF GESELECTEERD PROJECT

Project geselecteerd voor BA?	nee
Termijn voor BA	
Reden voor de beoordeling achteraf	
Bevat ernstige procedures	
Maakt gebruik van niet-menselijke primaten	
Andere reden	
Toelichting van de andere reden voor de beoordeling achteraf	

AANVULLENDE VELDEN

Nationaal veld 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 4 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 5 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Startdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Einddatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Goedkeuringsdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Link naar de eerdere versie van de NTS buiten het EC-systeem	

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 1 februari 2021 12:53
Aan: 5.1 lid2h
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114456
Bijlagen: Appendix_1_AVD 5.1 lid2h .docx; NTS_AVD 5.1 lid2h .xlsx;
Aanvraag_Projectvergunning_AVD 5.1 lid2h .docx; Project_proposal_AVD 5.1 lid2h .docx

Geachte leden van 5.1 lid2h

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening advies te geven over het project met als titel: "Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department" en aanvraagnummer: AVD 5.1 lid2h 202114456.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van FileSecure.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 01-02-2021, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommekeer per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 01-02-2021 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

14 juli 2016

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114456
 2. Titel van het project Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department
 3. Titel van de NTS Veiligheidscontrole voor vaccins voor niet-Europese landen
 4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
 5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: 5.1 lid2h
 - telefoonnummer contactpersoon: 5.1 lid2h
 - e-mailadres contactpersoon 5.1 lid2h
 6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC 1-2-2021
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken
 - anderszins behandeld in online overleg 8-2-2021
 - termijnonderbreking(en) van 14-2-2021 tot 1-3-2021
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: 1-3-2021
 - advies aan CCD 11-3-2021
 7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. De aanvraag is afgestemd met de IvD en heeft instemming van de IvD.
- Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest.*
8. Eventueel horen van aanvrager N.v.t.
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag
 9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum 14-2-2021

- Gestelde vraag/vragen Zie hieronder
- Datum antwoord 1-3-2021
- Verstrek(e) antwoord(en) Zie hieronder
- De antwoorden hebben wel geleid tot aanpassing van de aanvraag

Proposal:

- 1) Bij 3.2.1, Purpose: U geeft aan: "Within this project proposal also occasionally additional testing is included." Dit is voor de DEC onduidelijk en vergt meer toelichting. Wat wordt hiermee bedoeld? Vallen deze additionele testen onder dezelfde doelstelling en vraagstelling? Hoeveel van de dieren zullen hiervoor worden gebruikt? Met welke handelingen?

De batch safety testen worden nu nog gedaan voor deze landen omdat deze landen de verwijdering van de batch safety testen (nog) niet hebben goedgekeurd. Het bedrijf doet veel moeite om ook deze landen te overtuigen de batch safety testen niet meer te doen. Autoriteiten kunnen hierbij vragen om ondersteunend bewijs en/of vragen om alternatieven. Indien dit bewijs of deze alternatieven kunnen leiden tot een verbetering (minder dieren, verfijning van de methode), dan is het bedrijf bereid om additionele testen te doen om deze verbetering te ondersteunen en bewijs op basis van data aan te leveren richting autoriteiten om de wijziging mogelijk te maken. Deze additionele testen zullen te allen tijde overwogen worden binnen de huidige procedures of deze tot een verbetering leiden, hierbij zal ook de Instantie voor Dierwelzijn geraadpleegd worden voor advies. Er is op basis van historie geen voorbeeld te geven voor safety testen of op voorhand aan te geven welke exacte handelingen dit zouden kunnen betreffen of hoeveel dieren dit zou betreffen. Dit is verduidelijkt in de aanvraag.

- 2) Bij 3.3, Relevance: Hier, en ook verderop in de aanvraag, gaat u uit van 9x meer dieren indien u deze tests niet uitvoert, wij nemen aan vanwege de 9 landen die deze tests nog vereisen. Feitelijk zou het dan gaan om 8x meer (óf 9x zoveel). Echter, hoe waarschijnlijk is het dat één batch naar al deze 9 landen gaat? Kunt u uitleggen waarom deze factor 9 realistisch is?

De factor 9 is inderdaad gebaseerd op het aantal landen dat deze safety testen nog vereisen. Dit is gebaseerd op de manier van plannen en verkoop van onze vaccins. Verkoop van aantal flacons wordt ingeschat op forecast van de verschillende internationale landen, op basis van deze forecast (van de landen gecombineerd) wordt een planning gemaakt van benodigde hoeveelheid batches. Vervolgens worden deze batches geproduceerd en getest. Indien alle testen voldoen, wordt de batch vrijgegeven, waarbij de voorraad beschikbaar komt voor de verschillende landen. Vanuit deze voorraad worden steeds gedeeltes (x aantal flacons per order) uitgeleverd naar de landen waar deze besteld zijn. 1 enkele batch (met 1 enkele safety test) kan daarmee dus naar de 9 verschillende landen verspreid worden, op basis hiervan is de factor 9 dan van toepassing. Bewoording is aangepast in de aanvraag, want het is op voorhand niet met zekerheid te zeggen of een batch naar alle landen gaat en of alle landen individueel op safety zullen testen, nu is aangegeven dat dit tot verbruik van maximaal 9x zoveel dieren zou kunnen leiden.

- 3) 3.4.2, Research strategy: U dient 2x tot 10x de normale dosis toe. Waar zijn deze factoren op gebaseerd? Kunt u ook toelichten hoe u grote volumes toedient?

2x de dosis wordt doorgaans toegepast voor geïnactiveerde vaccins. 10x de dosis wordt voor levende vaccins toegepast. Dit is nog vanuit de tijd dat Ph Eur deze tests beschreef. Ten tijde van deze testen in de Ph Eur zijn deze testen (dosis) ook als zodanig overgenomen in de productdossiers. Ondanks dat deze testen niet meer in de Ph Eur staan beschreven, staan ze zo nog wel in de productdossiers voor landen die de verwijdering van de safetytesten (nog) niet hebben geaccepteerd en dient het bedrijf deze aan te houden. De toevoeging van de hoeveelheid vaccin valt binnen de richtlijnen voor good practices, bijvoorbeeld maximaal 5 ml voor honden SC. Aanvraag is op enkele punten aangepast naar aanleiding van deze vraag.

- 4) Bij 3.4.3, Research strategy: De vraag in het formulier gaat over de samenhang tussen de stappen. Kunt u daarop wat dieper ingaan? Wat zijn de voor de dierproeven relevante stappen en beslismomenten en hoe hangen die samen?

Deze vergunning is geschreven voor producten die reeds commercieel op de markt worden gebracht (productie), er is daarmee geen sprake meer van research fase van het product. Batches worden geproduceerd op basis van afgegeven forecasts van internationale landen. Om deze batches vervolgens vrij te kunnen geven voor transport naar deze landen dient de kwaliteit van iedere batch aangetoond te zijn. Welke testen hiervoor gedaan dienen te worden liggen vast in landenspecifieke dossiers. In deze dossiers ligt ook vast welke handelingen uitgevoerd dienen te worden in de dierstudie, met evaluatiecriteria. Deze projectaanvraag is geschreven voor deze routinematige diertesten en betreft daarmee niet zozeer 1 groot project waarin verschillende specifieke fases doorlopen worden. Iedere batch wordt gezien als uniek en dient afzonderlijk getest te worden ongeacht de uitkomst van een vorige batch. Het bedrijf ziet het nog wel als onderdeel van de strategie om landen te blijven overtuigen de TABST te verwijderen. Naar aanleiding van deze vraag zijn er enkele aanpassingen gedaan in de aanvraag.

Appendix 1

- 5) Bij 2A, Experimental approach: Er is bij de DEC onduidelijkheid over de metingen. Wanneer, en bij welke dieren, worden transponders gebruikt voor temperatuurmetingen en waarom? Wanneer rectale metingen? Wanneer beide? Wanneer geen van beide? Waarom wordt bij hond en kat geen bloed afgenomen, zoals verderop blijkt bij 2.K? Bij de genummerde "treatments" verderop blijft onduidelijk welke van toepassing zijn voor welke dieren en hoe vaak. Kunt u hierover preciezer zijn?

Volgende aanpassing in de DAP:

1. Temperature transponder placement subcutaneous (cats and dogs) (1x)
2. Administration of veterinary biological product (dogs, cats, pigs, cattle and chickens) (intramuscular/intravenous/intradermal/subcutaneous/ intranasal/ocular/oral/wing web) (1x – 4x)
3. (Rectal) measurement of body temperature (pigs) (1x – daily, up to twice a day on day of vaccination)
4. Palpation of the injection site (dogs, cats, pigs, cattle and chickens) (1x – daily)
5. Blood sampling (pigs, cattle, chickens) (1x - 2x)

Wanneer voor honden en katten een transponder wordt aangebracht, wordt de lichaamstemperatuur via deze transponder gemeten. Dit is verduidelijkt in de aanvraag bij 2K.

- 6) Bij 2.B, The animals: Waarop zijn de aantallen gebaseerd? Welke historische data, berekeningen en voorspellingen liggen eraan ten grondslag? Hoe is hergebruik van dieren hierin verwerkt? De DEC vraagt zich bovendien specifiek af waarom het aantal varkens zo hoog is.

De aanvraag is voor een looptijd van vijf jaar. De hoeveelheid dieren is gebaseerd op historische data en inschatting van de marktvraag de komende 5 jaren. De factoren die meegenomen worden in de berekening zijn: aantal dieren nodig per test (2 tot 5 dieren (varkens, honden, katten, rundvee) of 10 dieren (pluimvee)), verwachte aantal batches per product (ook vanuit andere productiesites), verwachte groei en nieuwe registraties van producten. Voor honden is ook meegenomen dat we meerdere batches per dier kunnen testen voor safety.

Voor varkens testen we op dit moment niet standaard meerdere batches per dier voor safety, zoals wel wordt gedaan bij honden. Dit heeft ermee te maken dat voor varkens vaak de safety test gecombineerd wordt met de 5.1 lid 2h test. Vanwege deze test is het combineren van meerdere batches niet mogelijk, omdat test resultaten specifiek naar één vaccin batch te herleiden zou moeten zijn. Daarnaast gaat het bij varkens om een hoger aantal producten (12 producten) en geldt voor de varkensproducten dat hier veel vraag naar is. Om deze reden produceren we deze producten ook op externe buitenlandse locaties. Deze externe (buitenlandse) productielocaties dienen te worden gekwalificeerd, waarna geproduceerde batches door huidige locatie getest en vrijgegeven worden (vanwege het ontbreken van

dierfaciliteiten op deze buitenlandse locaties). Hierdoor worden per product ook een veel hoger aantal vaccin batches gemaakt en getest voor varkens.

Het aantal aangevraagde dieren is reeds een reductie ten opzichte van de aangevraagde hoeveelheid in 2018, waaronder ook varkens. Deze reductie is onder andere tot stand gekomen doordat steeds meer landen de verwijdering van de safety testen hebben goedgekeurd en doordat productie capaciteit is vergroot. Vergroting van productie capaciteit resulteert in batches met een groter volume, waardoor minder batches nodig zijn om aan de vraag te kunnen voldoen.

Als voorbeeld; de afgelopen 3 jaar zijn 2261 varkens gebruikt voor safety/safety- gecombineerde testen. Wanneer op basis van dit aantal, inclusief groei (20%), een inschatting gemaakt dient te worden voor 5 jaar, wordt er een aantal van circa 5000 dieren verwacht. Hergebruik is doorgaans niet mogelijk voor safety testen. Safety testen dienen gedaan te worden op de gevoeligste doeldieren, doorgaans houdt dit in dat safety testen gedaan dienen te worden op de jongste leeftijd dat product toegediend mag worden bij het doeldier. Door deze restrictie op leeftijd en de doorlooptijd van deze testen (minimaal 3 weken) is het niet mogelijk de dieren in een andere test te gebruiken. Voor potency testen is ook microbiologische status van de dieren een vereiste naast de leeftijd van de dieren, waardoor (structureel) hergebruik niet mogelijk zou zijn.

Project aanvraag is aangevuld op basis van bovenstaande.

- 7) Bij 2.C, Re-use: Kunt u aangeven hoe vaak en op grond van welke overwegingen u dieren opnieuw zult inzetten?

Hergebruik van dieren wordt bepaald op basis van geschiktheid van dieren voor andere dierstudies. Bijvoorbeeld honden waarin alleen safety wordt getest, is er de mogelijkheid om deze te hergebruiken in andere studies onder andere op basis van leeftijd en microbiologische status. Om deze reden kan het zijn dat andere diersoorten hier minder geschikt voor zijn.

Varkensproducten worden doorgaans ook getest op 5.1 lid 2h. Er wordt daarbij gekozen om de safety test te combineren met deze test. Echter vanwege deze test, is het niet mogelijk om het dier in andere studies nog in te zetten, omdat test resultaten specifiek naar één vaccin batch te herleiden moeten zijn. Restricties op leeftijd voor een test en microbiologische status van dieren voor dierstudies maakt dat hergebruik in meeste gevallen niet mogelijk is. Op basis van bovenstaande is er een aanvulling gedaan in de aanvraag.

- 8) Bij 2.D, Refinement: Kunt u concretere informatie geven over hoe u aan verfijning doet? Wat is overwogen, wat wordt toegepast, wat niet en waarom niet? (Terzijde: uw NTS, die dus een samenvatting zou moeten bieden, is hierover juist uitgebreider.) Aanvullend hierop: is bij varkens andere dan rectale temperatuurmeting overwogen, zoals een meting aan het huidoppervlak?

DAP aangevuld met meer details, vanuit NTS overgenomen. Temperatuurmeting aan huidoppervlakte is niet mogelijk, omdat de manier van lichaamstemperatuurmeting (rectaal) vastligt in de diverse product-dossiers welke goedgekeurd zijn door de verschillende landen. Hier mag niet van afgeweken worden (compliance).

- 9) Bij 2.D, Reduction: Kunt u de volgende zinsnede toelichten? "For example, only 1 batch will be put on stability for the required timepoints and only at T=0 three batches will be tested."

Deze zin is van toepassing op de groei die het bedrijf doormaakt. De groei is niet zozeer op de huidige productielocatie, maar betreft groei door externe productielocatie(s) te kwalificeren voor bestaande producten. Om deze productielocaties te kunnen kwalificeren dient op basis van minimaal 3 geproduceerde batches aangetoond te worden dat deze productielocaties equivalent presteren, dus dat de kwaliteit die daar verkregen wordt minimaal gelijk is aan de huidige productielocatie. Om dit aan te tonen worden testen vereist, welke doorgaans in de productdossiers staan vermeld, waaronder de safety test en dienen deze testen te voldoen gedurende de gehele houdbaarheid van het product (stabiliteitstesten). Stabiliteitstesten wordt gedaan op verschillende tijdstippen gedurende de houdbaarheid. Om het aantal dieren te reduceren wordt er voor gekozen om hoeveelheid safety testen te reduceren, door voor de

stabiliteit niet alle drie de batches op stabiliteit te zetten (testen) en om voor de safety test alleen op T=0 (direct na productie) de test te doen en niet meer op alle andere stabiliteitstestpunten. Stabiliteitstesten voor deze producten zijn een wettelijke verplichting en daar waar mogelijk wordt deze reductie toegepast met in acht neming het nakomen van de wettelijke eisen. Op basis van bovenstaande is er een aanvulling gedaan in de aanvraag.

- 10) Bij 2.L: Method of killing: Is overwogen om meer diersoorten, bijvoorbeeld kippen te (laten) herplaatsen? Waarom wel of niet, met welke uitkomst?
Aangevuld in de aanvraag dat de hoeveelheid kippen niet te herplaatsen is. Hiervoor zijn de afzetmogelijkheden te beperkt gezien de hoeveelheid kippen.

NTS

- 11) Wij verzoeken u de NTS te herschrijven in eenvoudige bewoordingen, begrijpelijk voor een leek. Overweegt u ook een eenvoudige, korte titel.
NTS is bij de verschillende vragen aangepast. Deze aanpassingen betreffen het vereenvoudigen en verduidelijken van termen en het terugbrengen van de tekst naar de essentie van de vraag. Titel is hierin ook meegenomen. De strekking van de NTS is gelijk gebleven, waarbij naar aanleiding van vraag 12 een aanvulling is gekomen. Een overzicht van de aanpassingen is in een overzicht gezet.
- 12) Objectives of the project: Kunt u hier concreter zijn? De tweede volzin van de NTS is bovendien een wat vreemde stelling.
De tweede zin is verwijderd. Objectives is aangepast om in meer essentie tot de vraag te blijven.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) N.v.t.

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? De aanvraag is vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft
De aanvraag betreft de kwaliteitscontrole van batches vaccins. Deze kwaliteitscontroletests van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en

worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Hoewel zij niet meer vereist zijn voor de Europese markt/landen zijn er 9 niet-EU-landen die nog wel veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen. Er is bewust gekozen voor *batch safety tests* op de productiesite. Als het bedrijf bij vrijgave geen batchveiligheidstests uitvoert, kunnen de specifieke individuele niet-EU-landen hun eigen veiligheidstests individueel uitvoeren na ontvangst van de batch. In dit geval zou dit betekenen dat een batch kan leiden tot het gebruik van veel meer dieren per batch, omdat één batch naar meerdere landen kan worden gedistribueerd. Taiwan heeft bijvoorbeeld ingestemd met het schrappen van de veiligheidstest in de productspecifieke dossiers. Daarom hoeft het bedrijf geen batchveiligheidstest meer te testen op Taiwan-batches. Als gevolg hiervan bevestigde Taiwan echter dat lokale tests zullen worden uitgevoerd volgens de lokale inspectienorm.

2. Er is geen mogelijke tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling(en).

Belangen en waarden

4. Het directe doel is de veiligheidscontrole (in-vivo) van batches voor vaccins voor verschillende diersoorten, opdat deze vaccins geëxporteerd kunnen worden naar 9 niet-EU landen die deze controle vereisen. Het indirecte doel is dat daarmee de vaccins worden geaccepteerd in deze landen en in het land van bestemming deze tests niet hoeven te worden uitgevoerd. Daarmee wordt bereikt dat het land van bestemming deze studies niet zelf hoeft uit te voeren (en dan dus per land) en dat de vaccins beschikbaar zijn voor de doeldieren.
5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden. Belanghebbenden zijn:
 - de producent die de batches gaat testen op eigen locatie waardoor de veiligheid van die batch gegarandeerd kan worden; waarde: kunnen functioneren als bedrijf, reputatie, economische waarde
 - de maatschappij die veilige batches ontvangt; waarde: bijdrage aan veiligheid (ook wat betreft potentiële zoonosen), economische waarde wat betreft de doeldieren, voortzetting van een bedrijf dat dit kan bieden
 - de proefdieren die ingezet worden voor deze tests én degene die niet ingezet worden in de 9 niet-eu-landen; waarde: leven en welzijn
 - de doeldieren in de 9 betreffende landen; waarde: veiligheid, leven en welzijn
6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Er worden geen effecten verwacht op het milieu omdat daar waar dat het geval zou kunnen zijn de dieren ingeperkt gehuisvest (biosafety level 1-3) worden en verspreiding van schadelijke micro-organismen in het milieu wordt voorkomen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. De aanvrager heeft een lange traditie in het uitvoeren van de *beschreven batch safety studies* van vaccins. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager in de loop der jaren voor het uitvoeren van deze projectaanvraag alle relevante deskundigheid en vaardigheid heeft opgebouwd. Deze ervaring staat niet alleen borg voor een goede uitvoering, maar getuigt ook van verantwoordelijkheid nemen om dit onderzoek met zo min mogelijk dieren uit te voeren. De kennis en kunde van de onderzoekers en de

biotechnici is ook volgens de IvD voldoende gewaarborgd.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.

Het beschreven onderzoek moet voldoen aan de wettelijke eisen. De kwaliteit dient per batch aangetoond te zijn. Welke tests hiervoor gedaan dienen te worden ligt vast in dossiers per land. In deze dossiers ligt ook vast welke handelingen uitgevoerd dienen te worden, met evaluatiecriteria. Deze projectaanvraag is geschreven voor deze routinematige diertests en betreft daarmee niet zozeer één project waarin verschillende specifieke fases doorlopen worden. Iedere batch wordt gezien als uniek en dient afzonderlijk getest te worden, ongeacht de uitkomst van een vorige batch. De DEC heeft hierop doorgevraagd in vraag 4. Naar aanleiding van deze vraag zijn er enkele aanpassingen gedaan in de aanvraag.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd en de aanvraag voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod) voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden.

- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e, lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

10. 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.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De dieren ondergaan handelingen die elk mild ongerief met zich meebrengen (inbrengen transponder, toedienen vaccin, palpatie en bloedafname). Het cumulatieve ongerief zal maximaal mild blijven en is realistisch ingeschat.
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. De aantasting van de integriteit bestaat uit procedures (zie ook 11) die normaal bij dieren in de veterinaire praktijk worden uitgevoerd om dieren individueel te herkennen (chip inbrengen) en vaccineren.
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe. Het bereiken van humane eindpunten wordt niet verwacht.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). Voor de beschreven 9 landen zijn de *batch safety tests* (BATS) nog verplicht, maar het bedrijf zal waar mogelijk proberen landen te overtuigen van het niet noodzakelijk zijn ervan. (*Zie het antwoord op DEC-vraag 4.*)
15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Het aantal dieren dat nodig is voor de verplichte testen is vastgesteld door de regulatoire autoriteiten en kan per land verschillen, maar er zal altijd met het laagst mogelijke aantal dieren worden gewerkt. Door de testen te centraliseren in Nederland wordt met laagste aantal benodigde dieren bereikt.
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. In eerste instantie vond de DEC de toelichting hierop in bijlage 1 te mager, terwijl in de NTS uitgebreider over verfijning werd gesproken. Bijlage 1 is naar aanleiding van DEC-vraag 8 aangepast. De DEC heeft ook doorgevraagd op de wijze van temperatuur meten bij varkens. Hierop is een verhelderend antwoord gekomen. Verder is de DEC bekend dat het bedrijf beschikt over passende faciliteiten om aan de behoeften van de betreffende diersoorten te voldoen en de procedures met zo min mogelijk stress voor de dieren uit te voeren. Alle dieren worden in groepen gehuisvest en hebben verrijkingen die passen bij de diersoort, zodat de dieren hun normale gedrag kunnen vertonen. Alle operaties en de dagelijkse verzorging van de dieren worden uitgevoerd door gekwalificeerde en ervaren medewerkers. Voor de controle op dierenwelzijn heeft het bedrijf een Dierenwelzijnsorgaan en gekwalificeerde dierenartsen, zodat er altijd passende zorg beschikbaar is.
17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe. De geproduceerde vaccins zijn uniek en eigendom van het bedrijf. Om aan te tonen dat vaccins compatibel zijn (gecombineerd of geassocieerd gebruik), moeten veiligheidsstudies met de afzonderlijke vaccinbatches worden uitgevoerd volgens internationale voorschriften en richtsnoeren die door de regelgevende instanties voor de specifieke niet-EU-landen zijn goedgekeurd.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate ingezet worden.
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). Dieren blijven deels na afloop van de experimenten in leven en worden deels hergebruikt. Kippen worden na afloop gedood volgens een passende dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU, omdat er geen andere bestemming voor gevonden kan worden. De DEC heeft hierop een toelichting gevraagd middels vraag 10.

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is. Honden worden ter adoptie aangeboden en landbouwhuisdieren gaan naar dierhouderijen. De DEC is overigens ook alert op herplaatsingsmogelijkheden van andere dieren, en heeft daarom vraag 10 gesteld.

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? De NTS is een evenwichtige weergave van het project, en is op verzoek van de DEC herschreven in duidelijkere taal.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*). Weegt het uitvoeren van *batch safety tests* voor 9 niet-EU landen waarnaartoe vaccins worden geëxporteerd op tegen de aantasting van integriteit en welzijn en de dood van 6.360 proefdieren met licht ongerief?
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoetgekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).

Belanghebbenden zijn de producent die de batches gaat testen op eigen locatie, waardoor de veiligheid van die batch gegarandeerd kan worden, hetgeen van grote waarde is, zowel de economische waarde als de reputatie en de waarde voor de maatschappij dat dit bedrijf veilige middelen kan blijven leveren. Dan zijn er de 9 niet-EU-landen en de potentiële dieren daarin. Deze landen hoeven zelf de tests niet meer uit te voeren, wat veel dieren zal besparen (belang maatschappij die veilige vaccins krijgt en potentiële proefdieren die niet nodig zijn). Ook dit is een reële waarde. Dan zijn er de doeldieren die de mogelijkheid hebben gevaccineerd te worden, hetgeen eveneens een reële waarde vertegenwoordigt. Ten slotte zijn er de proefdieren in deze aanvraag, voor wie leven, integriteit en welzijn ook een reële waarde zijn.

De DEC heeft veel aanvullende vragen gesteld, wat verhelderend was. Er is nog wel discussie geweest over het maximaal toe te dienen volume, maar de DEC accepteert de antwoorden van de onderzoeker en de onderbouwing van het volume, en neemt aan dat de IvD toe zal zien op de precieze omstandigheden.

De DEC waardeert de inspanningen van de producent om deze tests te vermijden en de betrokken landen te overreden om ook te volstaan met de in Europa geaccepteerde tests. Hoewel de DEC liever had gezien dat alle landen de EU-norm zouden accepteren, weegt zwaarder dat indien deze tests niet in Nederland kunnen worden uitgevoerd, zij daardoor in een veelvoud van experimenten toch in de beoogde 9 landen zouden worden uitgevoerd. Daarnaast is het van grote morele waarde dat ook de bedoelde diersoorten in die 9 landen de mogelijkheid moeten hebben om gevaccineerd te worden tegen voor hen gevaarlijke ziekten, en de maatschappij tegen ziekten die een zoönose kunnen veroorzaken. Het is niet aannemelijk dat er schadelijke effecten worden waargenomen in de proefdieren, omdat de veiligheid van de batches al met alternatieve methoden is aangetoond.

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*). De DEC ziet in dat dit onderzoek noodzakelijk is en onderzoek met meer dieren in het buitenland kan voorkomen. Het onderzoek is bij de aanvrager in goede handen. Op vragen van de DEC zijn bevredigende antwoorden gegeven. De DEC weegt het belang om deze veiligheidstests in Nederland uit te voeren met een zo laag mogelijk aantal dieren zwaarder dan het belang van de betreffende proefdieren, die licht ongerief ondergaan dat zij deels bij een normale vaccinatie ook zouden ondergaan, zelf als hierbij wordt opgeteld dat een groot aantal dieren gedood wordt. De DEC is ervan overtuigd dat een groter aantal proefdieren gedood zou worden als de aanvrager dit onderzoek niet zou uitvoeren. Hiermee beoordeelt de DEC de uitvoering van de beoogde experimenten als moreel gerechtvaardigd.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
 - 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 ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
 - De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...
2. Het uitgebrachte advies is in consensus tot stand gekomen.
3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*). Er zijn geen andere knelpunten naar voren gekomen dan die al bij de ethische afweging zijn opgenomen.



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

This company is a global animal health business unit. The company is dedicated to preserving and improving the health, well-being and performance of companion animals (dogs, cats, rabbits and horses) and livestock (ruminants, pigs, poultry, and farmed fish).

Veterinary biological products are often heterogeneous immunobiological products containing various components such as antigens, adjuvants, excipients, and preservatives. Due to this complexity and the intrinsic variability of the production process, each batch of the final product is regarded as unique, and regulatory authorities therefore require that quality testing is performed on each batch of a licensed veterinary biological product before its release onto the market. The quality control department (QC) of this company is responsible for the quality control and transfer- and release testing of seeds, antigens, intermediates and final product of virological, bacteriological, immunological and parasitological biologicals produced in a number of international production facilities (including external suppliers). The department is also responsible for the compulsory stability testing of registered veterinary biological products and products at the end of the development phase. Furthermore, quality control testing is performed to support test and/or production transfers of seeds, antigens, intermediates and final product of virological, bacteriological, immunological and parasitological biologicals to and from other international production facilities (including external suppliers).

The quality control testing of veterinary biological products is described in various product-specific or general requirements that have been laid down in EU directives, the European Pharmacopoeia (Ph.Eur), for example for potency testing and guidelines and regulations of the European Medicines Agency and other international regulatory authorities. Guidelines and regulations of the European Medicines Agency and other international regulatory authorities concern a wide variety of authorities since the company supplies to many foreign countries, each conducted with their own national policies and guidelines, for example the mandatory safety testing of poultry vaccines for Brazil. The company is advised about the different policies and guidelines of foreign countries by our regulatory employees (CORA).

During the development of a new product in R&D these tests (in vitro and in vivo) are developed based on the requirements of the guidelines, formalized in Standard Operating Procedures (SOP's), and then transferred to the quality control department for routine testing. Each batch has to undergo quality control testing before it can be released to the market. Quality control tests of veterinary biological products can vary depending on the nature of the product, but in principle the following tests can be performed on a product:

- Quality (in vitro/physical/chemical testing)
- Potency (in vitro/in vivo)
- Batch safety / Residual toxicity (in vivo)
- Extraneous agents (in vitro/in vivo)
- Identity (in vivo/ in vitro)
- Sterility/Mycoplasma testing/Inactivation control

Development of new combined (multiple components) veterinary biological products can be tested in the currently approved animal studies (for example tests for single component veterinary biological products). This way the complete development of a new Quality Control test is not needed, resulting in a reduction of animals that is needed in development of a new vaccine, including its quality control tests and/or stability testing.

One of the tests performed on veterinary biological products is batch safety test. Although batch safety testing is not applied in the European Union anymore, there are still some specific non-EU regulatory authorities which require batch safety testing conform their national regulations despite all efforts from this company to delete this test from the various product-specific product dossiers for these regulatory authorities. The company has been, and still is, making great efforts to omit the batch safety testing.

This way the company has already successfully omitted batch safety testing for a lot of products for many (non-EU and EU) countries. However, due to national legislation or other local requirements currently 9 non-EU countries still require batch safety testing, see 3.2 for more details.

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

3.2.1 This project's objective is to support regulatory batch safety testing of veterinary biological products and related 3R activities. Furthermore, quality control batch safety testing is performed to support production and/or test transfers to or from other international production facilities (including external suppliers).

The quality control department performs Batch Safety testing only for specific Non-EU countries. Although batch safety testing is not applied in the European Union anymore, there are still some regulatory authorities which require batch safety testing conform their national regulations. For these specific countries these animal studies ensure that the released batches of veterinary biological products are safe.

Safety testing is still required for:

- China
- South Korea
- Brazil
- India
- Russia
- Ukraine
- Thailand
- Japan
- Chile

The company has been, and still is, making great efforts to omit the batch safety testing. However, at this moment, the countries listed above have not (yet) approved the deletion of the batch safety testing. Within this project proposal also **incidentally** additional **safety testing could be included for the countries that have not yet approved the deletion of the batch safety test. In an effort to pursue the non-EU countries to delete the batches safety testing, countries may require supportive data.** The additional safety testing is in that case performed to give supportive information and pursue the specific countries to omit the batch safety testing **if requested by the authorities.** Furthermore, these tests can also be used to improve batch safety testing regarding 3R.

At the moment there is no alternative method or release possible for supply to these countries as they are required by the local regulatory authorities where not testing batch safety is not considered as an alternative. Batch safety tests are no longer required for release of product in EU/EEA (European Economic Area).

3.2.2. The objective is achievable based on the use of pre-described procedures approved by the non-EU specific authorities. The company evaluated the deletion of the batch safety testing for these specific non-EU countries. By deletion of this test, more animal studies **could** be conducted in the individual countries where no control would be possible on animal welfare or product can not be delivered to these countries causing animal welfare risks. Moreover, this company has many years of experience in these tests, originating from the time that these tests were part of the Ph Eur and mandatory for general batch release.

3.2.3 Batch safety testing is no longer required in EU. However, this company supplies veterinary biological products to non-EU countries with other (non-EU) regulations and guidelines. To supply these non-EU countries relevant requirements are described in (country-)specific product dossiers approved by these regulatory authorities. Not testing batch safety is not approved as an acceptable alternative for these countries. Batch safety studies performed for the specific non-EU countries are based on the former Ph Eur methods.

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

3.3.1 Veterinary biological products are the most successful medicines for the prevention and eradication of animal diseases and thereby contribute to public health and animal welfare. The production processes for veterinary biological products such as vaccines show an intrinsic variability associated with the culturing, purification and, where required, inactivation of micro-organisms, making each batch unique.

The presence of additional antigens, preservatives and adjuvants, make the final composition of these products even more complex. Therefore, each batch of the final product is regarded as unique, and some Non-EU regulatory authorities require that batch safety testing is performed on each batch of a licensed product before its release onto their market. The batch safety testing of the veterinary biological products is mandatory and the requirements are described in (country-)specific product dossiers approved by the regulatory authorities. Therefore, each batch intended for the marketing to these specific non-EU countries (see 3.2) is tested for quality control purposes with emphasis on animal batch safety testing on final product to ensure safety conform their national legislation or other local requirements. If project would not be approved supply to these countries is immediately at stake, threatening public health and animal welfare by prevention and eradication of animal diseases. If batch safety testing is not performed by the company upon release, the specific **individual** non-EU countries may conduct their own safety testing individually upon receipt of the batch. In this case this would mean that a batch **could** result in the use 9 times **as much** animals per batch if safety testing would not be done by the company, **since one batch can be distributed to multiple countries**. Taiwan, for example, accepted the deletion of the safety test in the product specific dossiers. Therefore, the company does not have to test batch safety test for Taiwan batches anymore. However, as a consequence Taiwan confirmed that local testing will be conducted according to local inspection standard.

3.3.2

Distribution/sale in specific non-EU countries:

Relevance: public health and animal welfare by prevention and eradication of animal diseases.

Ethics

Relevance: Reducing number of tested animals per batch for the specific non-EU countries, since testing once on bulk batch will prevent local testing on batch orders.

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

During the development of a new veterinary biological product in R&D the quality control tests (in vitro and in vivo) are developed based on the requirements of the guidelines, formalized in Standard Operating Procedures (SOP's), and subsequently transferred to the quality control department for routine testing.

Due to national legislation or other local requirements currently 9 non-EU countries still require batch safety testing. The technical details of the batch safety tests (SOP) are described in the product-specific dossiers for the specific non-EU countries. The method is mostly derived from the former Ph. Eur. methods for batch safety testing (before deletion).

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Batch safety tests: inoculation of target animals with an overdose of the product, in general **maximal 2** doses for inactivated products and **maximal 10** doses for live products. **The number of doses to be inoculated is described in the product-specific dossiers (based on former methods in Ph Eur). The amount of inoculate is conform guidelines for code of practices, for example maximum 5 ml SC in dogs.** The animals are then observed for clinical signs for a certain period (in general 2-3 weeks). This generally means observation for abnormal systemic (clinical signs, body temperature etc.) and local (injection site) reactions after administration. In some cases blood sampling is done for extraneous agents testing. By combining the batch safety test with extraneous agents test number of animals can be reduced.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

This project proposal is written for the routine release of product batches for products that have already been approved for commercial production/sale. Batch safety testing for veterinary biological products is mandatory and performed in line with the products specific dossiers and according to the various documents from international regulatory authorities. The testing determines whether the product batches comply with the specified requirements for release, based on the requirements of regulatory authorities. **The requirements and the different components of the batch safety release test are described in the**

product specific dossiers approved by the regulatory authorities. Every product batch is considered unique and should therefore be tested separately, regardless the outcome of previous batch(es).

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Batch safety testing for non-EU countries
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1

General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.

03.1.100271

1.2 Provide the name of the licenced establishment.

03.1.100271

1.3 List the serial number and type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Batch safety testing for non-EU countries

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Batch safety studies are mandatory for specific non-European markets (the company is a global company) as they are specified by regulatory authorities based on for example local legislation. The quality control department assesses the safety of live and inactivated veterinary biological product batches where the following must be studied:
The effect on general health; with live veterinary biological products particular attention should be paid to those signs typical of infection with the virulent organism. After administration, one or more of the following parameters will be evaluated where applicable:

- * Clinical signs (e.g. changes in general health)
- * Assessment of injection site reactions
- * Body temperature
- * Immunological/hematological parameters (blood sampling)

Batch safety studies are often combined with testing for extraneous agents. In this case blood samples are taken and used for testing for quality control.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Two or more of the following treatments will be employed (in italics the frequency of the treatments):

1. Temperature transponder placement subcutaneous (cats and dogs) (*1x*)
2. Administration of veterinary biological product (cats, dogs, pigs, cattle and chickens) (Intramuscular/intravenous/intradermal/subcutaneous/intranasal/ocular/oral/wing web) (*1x - 4x*)
3. (Rectal) measurement of body temperature (pigs) (*1x - daily, up to twice a day on day of vaccination*)
4. Palpation of the injection site (dogs, cats, pigs, cattle and chickens) (*1x - daily*)
5. Blood sampling (pigs, cattle and chickens) (*1x - 2x*)

The duration of all procedures described above will only be minutes. The length of the observation period after vaccination is typically 14 days after each vaccination, unless specified otherwise. Harvested blood cells are used in case of combined extraneous agents testing.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

The numbers of animals to be used in safety studies with final products are specified in (country-)specific product dossiers approved by the regulatory authorities, and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities while using the minimum possible number of animals.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Based on the expected number of product batch (**forecast**) releases for the specific non-EU countries in the next 5 years, the total expected number of animals that will be used is:

Species	5 years animal use	5 years total animal use
Dogs	250	6360
Cats	10	
Pigs	5000	
Cattle	100	
Chickens	1000	

The forecast of number of batches is based on already expected number of batches in upcoming 5 years and based on historical data (3 years). To calculate the estimated amount of animals used the number of required animal per batch is taken into account, together with the expected growth of the company/products.

For dogs the number also includes the possibility of testing multiple batches per animal.

Example for calculation pigs: 2261 animals used in recent 3 years, forecast is in line with these past 3 years (including growth 20%). Per batch 2 to 5 animals can be used, dependent on registered amount of animals used in the product specific dossiers. This would result in an expected amount of 5000 animals. Within this 5000 animals also unexpected cases, such as an incidental test repetition is included.

Both sexes are used.

Origin chickens:

Own SPF poultry breeding unit or commercial vendor.

Origin dogs:

Dogs will be derived from SPF breeding facilities or purchased from commercial certified suppliers of laboratory dogs.

Origin pigs/cattle:

Commercial vendor or affiliated farm.

Origin cats:

Cats will be derived from SPF breeding facilities or purchased from commercial certified suppliers of laboratory cats.

Age of animals:

The required species and age is usually designated as the most sensitive species or age for the test component in question. If such specific knowledge is not available the most practical choices are made, based on possibilities for purchase and housing conditions. Moreover, animals must be immunologically fit to be subjected to immunizations and blood samplings (in case of combined extraneous agents testing).

The group sizes for batch safety tests are described in the (country-)specific product dossiers approved by the regulatory authorities.

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure .

For batch safety tests it is acceptable to use animals which have already been used in other batch safety tests. Evaluation will determine if animals will be suitable for use in batch safety testing. **Evaluation will be based on, for example, microbiological status and age of the animals to determine whether they would be suitable for re-use. Studies where age and microbiological status are not restricted are suitable to re-use animals. Safety studies do often have a restriction on age, since safety tests are required on the most sensitive animal, often the youngest age at which the vaccine can be administered according to terms of use.**

Re-use can be used since animals used in a batch safety test can be used in other tests (for example other safety test). For safety tests the discomfort is generally only mild, making re-use justified. Re-use is in accordance with Directive 2010/63/EU, art 16.

In stead of re-use more often animals are used in a combined test, for example multiple batches can be tested in dogs simultaneously, or safety test is combined with Extraneous Agents test (in pigs for example).

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement:

Target animal are used for these studies in accordance with international regulations. For the batch safety tests, the species and number of animals to be used are based on the requirements from regulatory authorities and all measures will be taken to meet the mandatory requirements of the regulatory authorities.

Additional testing may also be required to demonstrate equivalence and to support marketing/regulatory authorizations to approve improved or alternative methods.

Reduction: Reducing the number of animal by allowing to re-use animals and combining safety and extraneous agent testing when possible. Furthermore, various products can be tested simultaneously using the same animal, without affecting the results.

Furthermore, the performed testing for production and/or test transfers will be limited to the minimal of tests needed where possible based on regulatory requirements for registration of a new production and/or testing site. **Qualification of new production/testing site requires the demonstration of equivalence. Equivalence is demonstrated by producing/testing 3 independent batches according required specifications, including stability data. Required specifications are described in the product**

5.1 lid2h . Stability testing within complete shelf life is a legal obligation. To reduce the amount of animals used for these tests, in stead of all three only 1 batch will be put on stability for the required timepoints and only at T=0 three batches will be tested for safety.

Additionally, an increase in production capacity may result in fewer batches to generate the same output (increased batch sizes), resulting in less animal testing. For example, in the last 3 years this resulted in a 32% decrease in tests, while the output increased with 21%.

Since 2018 the specific non-EU countries which require batch safety testing decreased from 24 to 9. Besides the 3R activities described above the company is also committed to the deletion of batch safety testing for the countries that currently still require batch safety testing. This is done by the submission of variations (per product per country) for the deletion of the batch safety test and by supporting Country Regulatory Affairs (CORA) operations in discussions with local authorities regarding possibilities to delete batch safety testing and to influence local legislation.

Refinement:

International regulations determine to a large extent what sort of data must be generated and this determines which methods have to be employed. Where possible it is pursued to refine the routes of administration of substances, methods and sampling techniques to improve, but without endangering the scientific outcome.

The company has buildings and facilities to meet the needs of the relevant animal species and to carry out the procedures with as little stress as possible for the animals. All animals are housed in groups and have enrichments appropriate to the animal species so that the animals can perform their normal behavior. All operations and the daily care of the animals are carried out by qualified and experienced employees. For the control of animal welfare, the company has an Animal Welfare Body and qualified veterinarians, so that appropriate care is always available.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Programs are in place for the housing and caring of animals exposed experimentally to pathogens, with emphasis on management and safety practices for containment (according to the regulations of Biosafety level 1 - 3).

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

The produced vaccines are unique and proprietary to the company. To show that vaccines are compatible (combined or associated use), safety studies done with the individual vaccine batches has to be performed according to international regulations and guidelines approved by the regulatory authorities for the specific non-EU countries.

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

All biotechnical procedures performed in these experiments are part of normal veterinary care/common biotechnical procedures and will induce only mild discomfort. For each species biotechnical procedures have been described in Standard Operating Procedures (SOPs) and only well trained personnel will be responsible for the execution. None of the procedures will take more than a few minutes. In case local or systemic reactions occur, this will in general also lead to only mild discomfort. Because only mild discomfort is expected, applying analgesia will only increase discomfort as to apply the analgesia the animal needs to be restrained to administer the analgesia (injection, orally, etc.). Also the use of analgesia will influence systemic reaction scores and is therefore not suitable.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

For monitoring of the clinical health status of animals, all study animals will be checked at least once a day by a certified person. Special attention will be paid to the general health of the animals as well as feed and water consumption. All daily observations are recorded. In case of any abnormalities, a clinical examination of the respective animal will be performed. In consultation with the veterinarian and study director it will be decided whether to apply adequate veterinary care to alleviate unexpected pain and/or distress (if treatment does not interfere with the test results).

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

No adverse effects on the animals' welfare are expected based on the design of the test and biotechnical procedures.

Explain why these effects may emerge.

Not applicable

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Not applicable.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Indicate the likely incidence.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

The level of discomfort is expected to be as shown in the tables below:

Batch safety	Dogs	Cats	Pigs	Cattle	Chickens
Mild (%)	100	100	100	100	100

Experiment factor	Dogs	Cats	Pigs	Cattle	Chickens
Transponder placement	Mild (100%)	Mild (100%)	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Administration of vaccine	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)
Body temperature measurement	Not applicable ¹⁾	Not applicable ¹⁾	Mild (100%)	Not applicable	Not applicable
Palpation	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)
Blood sampling	Not applicable	Not applicable	Mild (100%)	Mild (100%)	Mild (100%)

1) Body temperature is measured via transponder

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

The following questions will be answered below:

- 1) If animals are not killed, what will be the destination of the animals after experiment?
- 2) If animals are killed, is the method applied described in Annex IV of Directive 2010/63/EU?
- 3) Which method of euthanasia is applied?
- 4) If animals are killed while not required for the experiment, explain reason.

Dogs and Cats:

- 1) Will be placed for adoption.
- 2) Not applicable
- 3) Not applicable
- 4) Not applicable

Pigs and Cattle:

- 1) Will return to the farm until the end of their natural/economic life
- 2) Not applicable
- 3) Not applicable
- 4) Not applicable

Chickens:

- 1) Animals will be humanely euthanized after completion of the experiment.
- 2) Method to be used is described in Annex IV of Directive 2010/63/EU
- 3) Cervical dislocation, Injection of overdose anesthetic (pentobarbital sodium), injection of anesthetic followed by cervical dislocation, injection of anesthetic followed by injection of overdose anesthetic (pentobarbital sodium) or Carbon dioxide.
- 4) Re-use or relocation is not considered, since these animals are not suitable for re-use, since often the procedures require SPF status and/or age restrictions, and are also not suitable for relocation/adoption due to practical reasons (amount of animals in combination with limited possibilities for use **or placement options** of animals). **For chickens the options for adoption are limited since demand is limited for these animals to be replaced and given the large amount of animals used.**

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

Naam van het project	Veiligheidscontrole voor vaccins voor niet-Europese landen
NTS-identificatiecode	NTS-NL-095557 v.1
Nationale identificatiecode van de NTS <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Land	Nederland
Taal	nl
Indiening bij EU <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	ja
Duur van het project, uitgedrukt in maanden.	60
Trefwoorden	Kwaliteitscontrole veiligheid niet-EU vaccins
Doel(en) van het project	Gebruik op grond van regelgeving en voor routineproductie: Kwaliteitscontrole (met inbegrip van tests van de veiligheid en werkzaamheid van charges)

DOELSTELLINGEN EN VERWACHTE VOORDELEN VAN HET PROJECT

Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).	Het bedrijf is een wereldwijde producent van vaccins. Het productieproces kent vele verschillende en complexe productiestappen om het vaccin te produceren. Dit maakt elke geproduceerde partij vaccins uniek, waardoor elke individuele partij afzonderlijk gecontroleerd dient te worden op kwaliteitsaspecten (onder andere veiligheid van het vaccin en de mate van bescherming die het vaccin biedt). Deze kwaliteitscontrole testen van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Veiligheidstesten zijn niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Echter er zijn 9 niet-EU landen die nog steeds veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen.
Welke potentiële voordelen kan dit project opleveren? Leg uit hoe de wetenschap vooruit kan worden geholpen of mensen, dieren of het milieu uiteindelijk voordeel kunnen hebben bij het project. Maak, waar van toepassing, een onderscheid tussen voordelen op korte termijn (binnen de looptijd van het project) en voordelen op lange termijn (die mogelijk pas worden bereikt nadat het project is afgerond).	Vaccins zijn essentieel voor de bescherming van dieren tegen besmettelijke ziekten met inbegrip van zoönosen (ziekten die ook op de mens kunnen overgaan) en dragen zodoende bij aan het welzijn van dieren, de voedselproductie en de volksgezondheid. Indien het bedrijf zelf deze test niet uitvoert bij vrijgifte voor de markt, zouden de specifieke niet-Europese landen, die deze diertesten vereisen, deze testen elk zelf gaan uitvoeren bij ontvangst van de vaccins in dat specifieke land, wat uiteindelijk kan leiden tot een verbruik van een groter aantal proefdieren.

VOORSPELDE SCHADE

<p>In welke procedures worden de dieren gewoonlijk gebruikt (bijvoorbeeld injecties, chirurgische procedures)? Vermeld het aantal en de duur van deze procedures.</p>	<p>Plaatsen temperatuur transponder (honden en katten) Toediening vaccin Meting lichaamstemperatuur Controle van injectieplek Bloedafname</p>					
<p>Wat zijn de verwachte gevolgen/nadelige effecten voor de dieren, bijvoorbeeld pijn, gewichtsverlies, inactiviteit/verminderde mobiliteit, stress, abnormaal gedrag, en wat is de duur van die effecten?</p>	<p>De dieren ondervinden licht ongerief van de vaccinaties en eventuele bloedafname.</p>					
<p>Welke soorten en aantallen dieren zullen naar verwachting worden gebruikt? Wat zijn de verwachte ernstgraden en de aantallen dieren in elke ernstcategorie (per soort)?</p>	<p><i>Soort:</i></p>	<p><i>Totaal aantal</i></p>	<p><i>Geraamde aantallen naar ernstgraad</i></p>			
			<p><i>Terminaal</i></p>	<p><i>Licht</i></p>	<p><i>Matig</i></p>	<p><i>Ernstig</i></p>
	<p>Katten (<i>Felis catus</i>)</p>	<p>10</p>	<p>0</p>	<p>10</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
	<p>Honden (<i>Canis familiaris</i>)</p>	<p>250</p>	<p>0</p>	<p>250</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
	<p>Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)</p>	<p>5000</p>	<p>0</p>	<p>5000</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
	<p>Runderen (<i>Bos taurus</i>)</p>	<p>100</p>	<p>0</p>	<p>100</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
	<p>Huishoenders (<i>Gallus gallus domesticus</i>)</p>	<p>1000</p>	<p>0</p>	<p>1000</p>	<p>0</p>	<p>0</p>
<p>Wat gebeurt er met de dieren die aan het einde van de procedure in leven worden gehouden?</p>	<p><i>Soort:</i></p>	<p><i>Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren</i></p>				
			<p><i>Hergebruikt</i></p>	<p><i>Teruggeplaatst</i></p>	<p><i>Geadopteerd</i></p>	
	<p>Katten (<i>Felis catus</i>)</p>		<p>0</p>	<p>0</p>	<p>10</p>	
	<p>Honden (<i>Canis familiaris</i>)</p>		<p>0</p>	<p>0</p>	<p>250</p>	
	<p>Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)</p>		<p>0</p>	<p>5000</p>	<p>0</p>	
	<p>Runderen (<i>Bos taurus</i>)</p>		<p>0</p>	<p>100</p>	<p>0</p>	
<p>Geef de redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure.</p>	<p>Waar mogelijk worden dieren hergebruikt. Hergebruik is mogelijk in bepaalde (andere) experimenten, bijvoorbeeld andere veiligheidstesten. Indien mogelijk gaan dieren (terug) naar de commerciële agrarische sector (rund, varken) of worden ter adoptie aangeboden (honden/katten). Indien een dier niet hergebruikt, herplaatst of geadopteerd kan worden, wordt euthanasie toegepast volgens de geldende richtlijnen.</p>					

TOEPASSING VAN DE DRIE V'S

<p>1. Vervanging Beschrijf welke diervrije alternatieven op dit gebied voorhanden zijn en waarom zij niet voor het project kunnen worden gebruikt.</p>	<p>Mede door inspanningen van het bedrijf is sinds 2018 het aantal landen dat veiligheidsdiertesten vereist reeds gedaald van 24 naar 9 niet-Europese landen. Het bedrijf is toegewijd om uiteindelijk de veiligheidsdiertest te verwijderen voor alle landen. Dit wil het bedrijf voor elkaar krijgen door deze landen actief te blijven benaderen om de veiligheidsdiertesten te verwijderen en/of door nieuwe registratie- (toelatings-) dossiers in te dienen zonder veiligheidsdiertesten. Ook ondersteunt het bedrijf de lokale registratie medewerkers om mogelijkheden aan te kaarten bij lokale autoriteiten om veiligheidsdiertest te verwijderen.</p>
<p>2. Vermindering Leg uit hoe de aantallen dieren voor dit project zijn bepaald. Beschrijf de stappen die zijn genomen om het aantal te gebruiken dieren te verminderen en de beginselen die zijn gebruikt bij het opzetten van de studies. Beschrijf, waar van toepassing, de praktijken die gedurende het hele project zullen worden toegepast om het aantal dieren die in overeenstemming met de wetenschappelijke doelstellingen werden gebruikt, tot een minimum te beperken. Deze praktijken kunnen bijvoorbeeld bestaan uit proefprojecten, computermodellen, het delen van weefsel en hergebruik.</p>	<p>Het aantal dieren dat nodig is voor de veiligheidstesten, is in de product registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen vastgelegd, welke zijn goedgekeurd door de niet-Europese landen. Waar mogelijk worden dieren hergebruikt in verschillende studies om het aantal gebruikte dieren te verminderen.</p>
<p>3. Verfijning Geef voorbeelden van de specifieke maatregelen (bv. verscherpte monitoring, postoperatieve behandeling, pijnbestrijding, training van dieren) die in verband met de procedures moeten worden genomen om de welzijnskosten (schade) voor de dieren tot een minimum te beperken. Beschrijf de mechanismen om gedurende de looptijd van het project nieuwe verfijningstechnieken in gebruik te nemen.</p>	<p>Het bedrijf beschikt over gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van de betreffende diersoorten te voorzien en om de handelingen uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden met soortgenoten gehuisvest en beschikken over kooiverrijking, zodat de dieren hun normale gedrag kunnen uitvoeren. Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd door ervaren diervverzorgers en het bedrijf beschikt over een Instantie voor Dierwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende zorg altijd beschikbaar is. De methodes van de toediening van vaccins en bloedafnames worden waar mogelijk verbeterd om het ongerief van de dieren zo veel mogelijk te verlagen.</p>
<p>Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe</p>	<p>De veiligheid van een vaccin dient te worden aangetoond in de diersoort waarvoor het vaccin bestemd is. Testen worden uitgevoerd in jonge dieren, omdat deze meer gevoelig zijn in vergelijking met volwassen dieren. Indien vaccin veilig voor jonge dieren dan is het veilig om vaccin aan alle vergelijkbare en hogere leeftijden toe te dienen.</p>

VOOR EEN BEOORDELING ACHTERAF GESELECTEERD PROJECT

Project geselecteerd voor BA?	nee
Termijn voor BA	
Reden voor de beoordeling achteraf	
Bevat ernstige procedures	
Maakt gebruik van niet-menselijke primaten	
Andere reden	
Toelichting van de andere reden voor de beoordeling achteraf	

AANVULLENDE VELDEN

Nationaal veld 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 4 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 5 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Startdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Einddatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Goedkeuringsdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Link naar de eerdere versie van de NTS buiten het EC-systeem	

Onderdeel	Voorheen	Aanpassing
Titel	Batch veiligheidscontrole testen voor diergeneesmiddelen in de Quality Control Operations Afdeling	Veiligheidscontrole voor vaccins voor niet-Europese landen
Objectives of the project	<p>Het bedrijf is een wereldwijde producent van diergeneesmiddelen. Diergeneesmiddelen (vaccins) zijn meest succesvolle medicijn voor de preventie en uitroeiing van dierziekten en dragen daarmee bij aan de volksgezondheid en dierwelzijn. Het is wettelijk verplicht de geneesmiddelen te testen alvorens ze worden vrijgegeven op de markt. De afdeling kwaliteitscontrole is verantwoordelijk voor het testen van de productiecellen, antigenen, tussenproducten en eindproduct van virologische, immunologische, bacteriologische en parasitologische veterinaire producten geproduceerd in verschillende internationale productie-installaties (met inbegrip van externe leveranciers) voor kwaliteitscontrole en vrijgifte. De afdeling is ook verantwoordelijk voor stabiliteitstesten van geregistreerde producten en producten aan het einde van de ontwikkelingsfase. Daarnaast ondersteunt de afdeling kwaliteitscontrole bij de transfer van producties en/of testen tussen de verschillende internationale productie-sites (met inbegrip van externe leveranciers).</p> <p>Het productieproces van de diergeneesmiddelen kent vele variabelen door de verschillende productiestappen. Dit maakt elke geproduceerde batch uniek, waardoor elke batch gecontroleerd dient te worden op kwaliteit. Kwaliteitscontroles kunnen variëren afhankelijk van de aard van het product. Deze kwaliteitscontrole testen van diergeneesmiddelen zijn verplicht gesteld door de controlerende overheden en worden beschreven in diverse product-specifieke (inter)nationale richtlijnen.</p>	<p>Het bedrijf is een wereldwijde producent van vaccins. Het productieproces kent vele verschillende en complexe productiestappen om het vaccin te produceren. Dit maakt elke geproduceerde partij vaccins uniek, waardoor elke individuele partij afzonderlijk gecontroleerd dient te worden op kwaliteitsaspecten (onder andere veiligheid van het vaccin en de mate van bescherming die het vaccin biedt). Deze kwaliteitscontrole testen van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen.</p> <p>Veiligheidstesten zijn niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Echter er zijn 9 niet-EU landen die nog steeds veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen.</p>

5.1 lid2h

	<p>Voor enkele landen worden veiligheidsdiertesten uitgevoerd ten behoeve van de kwaliteitscontrole. Veiligheidstesten zijn niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Echter zijn er 9 niet-EU landen die nog steeds veiligheidstesten vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen. Het verwijderen van de veiligheidstesten voor deze landen is daarmee niet acceptabel op dit moment. Kwaliteitscontroletesten op veiligheid liggen vast in registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen die zijn goedgekeurd door specifieke non-EU autoriteiten.</p>	
Potential benefits likely to derive from this project	<p>Diergeneesmiddelen zijn essentieel voor de bescherming van gezelschapsdieren en landbouwhuisdieren tegen besmettelijke ziekten met inbegrip van zoönosen (ziekten die ook op de mens kunnen overgaan) en zodoende bij te dragen aan het welzijn van dieren, de voedselproductie en de volksgezondheid. Het project betreft het testen van de veiligheid van veterinaire biologische producten wat voor specifieke non-EU landen als wettelijk eis gesteld wordt om veiligheid aan te tonen en de gezondheid, het welzijn van ingeënte dieren en hun omgeving (andere dieren, mensen, het milieu) te beschermen. Indien het bedrijf deze test niet doet, zullen de specifieke non-EU landen deze testen individueel uitvoeren bij ontvangst, wat uiteindelijk leidt tot een verbruik van een groter aantal dieren (9x zoveel).</p>	<p>Vaccins zijn essentieel voor de bescherming van dieren tegen besmettelijke ziekten met inbegrip van zoönosen (ziekten die ook op de mens kunnen overgaan) en dragen zodoende bij aan het welzijn van dieren, de voedselproductie en de volksgezondheid. Indien het bedrijf zelf deze test niet uitvoert bij vrijgifte voor de markt, zouden de specifieke niet-Europese landen, die deze diertesten vereisen, deze testen elk zelf gaan uitvoeren bij ontvangst avn de vaccins in dat specifieke land, wat uiteindelijk kan leiden tot een verbruik van een groter aantal proefdieren.</p>
In what procedures will the animals typically be used	<p>Plaatsen temperatuur transponder (honden en katten), (1x) Toediening vaccin, (1x - 4x) Meting lichaamstemperatuur. (1x tot maximaal 2 keer per dag op dag van vaccinatie) Controle van locatie van injectie (palpatie), (1x tot dagelijks)</p>	<p>Plaatsen temperatuur transponder (honden en katten) Toediening vaccin Meting lichaamstemperatuur Controle van injectieplek Bloedafname</p>

	Bloedafname (1x - 2x) Bovenstaande procedures duren slechts enkele minuten. De duur van de observatieperiode na vaccinatie is doorgaans 14 dagen, tenzij anders beschreven.	
Expected impacts/adverse effects on the animals	De dieren ondervinden licht ongerief van de entingen en eventuele bloedafname voor het bepalen van de veiligheid van de veterinaire biologische producten.	De dieren ondervinden licht ongerief van de vaccinaties en eventuele bloedafname.
Reasons of the planned fate of the animals after the procedure	Waar mogelijk worden dieren hergebruikt. Hergebruik is mogelijk in bepaalde (andere) experimenten, bijvoorbeeld andere veiligheidstesten. Indien mogelijk gaan dieren (terug) naar de commerciële agrarische sector (rund, varken) of worden ter adoptie aangeboden (honden/katten). Indien een dier niet hergebruikt, herplaatst of geadopteerd kan worden, wordt euthanasie toegepast conform richtlijnen.	Waar mogelijk worden dieren hergebruikt. Hergebruik is mogelijk in bepaalde (andere) experimenten, bijvoorbeeld andere veiligheidstesten. Indien mogelijk gaan dieren (terug) naar de commerciële agrarische sector (rund, varken) of worden ter adoptie aangeboden (honden/katten). Indien een dier niet hergebruikt, herplaatst of geadopteerd kan worden, wordt euthanasie toegepast volgens de geldende richtlijnen.
Replacement	Kwaliteitscontrole testen op veiligheid liggen vast in registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen die zijn goedgekeurd door specifieke non-EU autoriteiten. Het is verplicht om deze procedures te volgen tenzij autoriteiten alternatieven hebben goedgekeurd welke de huidige veiligheidsdiertesten kunnen vervangen. Het bedrijf is actief betrokken bij de ontwikkeling en validatie van alternatieve methoden door middel van in huis ontwikkeling als ook internationale samenwerking. Mede door inspanningen van het bedrijf is sinds 2018 het aantal landen dat veiligheidsdiertesten vereist reeds gedaald van 24 naar 9 niet-Europese landen. Het bedrijf is toegewijd om de veiligheidsdiertest te verwijderen voor alle landen. Dit wil het bedrijf voor elkaar krijgen door deze landen actief te benaderen om de veiligheidsdiertesten te verwijderen en/of door nieuwe registratie- (toelatings-) dossiers in te dienen zonder veiligheidsdiertesten. Ook ondersteunt het bedrijf de	Mede door inspanningen van het bedrijf is sinds 2018 het aantal landen dat veiligheidsdiertesten vereist reeds gedaald van 24 naar 9 niet-Europese landen. Het bedrijf is toegewijd om uiteindelijk de veiligheidsdiertest te verwijderen voor alle landen. Dit wil het bedrijf voor elkaar krijgen door deze landen actief te blijven benaderen om de veiligheidsdiertesten te verwijderen en/of door nieuwe registratie- (toelatings-) dossiers in te dienen zonder veiligheidsdiertesten. Ook ondersteunt het bedrijf de lokale registratie medewerkers om mogelijkheden aan te kaarten bij lokale autoriteiten om veiligheidsdiertest te verwijderen.

5.1 lid 2h

	lokale registratie medewerkers om mogelijkheden aan te kaarten bij lokale autoriteiten om veiligheidsdiertest te verwijderen.	
Reduction	Het aantal dieren dat nodig is voor de veiligheidstesten, is in de product registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen vastgelegd, welke zijn goedgekeurd door de non-EU autoriteiten. Waar mogelijk worden dieren hergebruikt in verschillende proeven om het aantal gebruikte dieren te verminderen.	Het aantal dieren dat nodig is voor de veiligheidstesten, is in de product registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen vastgelegd, welke zijn goedgekeurd door de niet-Europese landen. Waar mogelijk worden dieren hergebruikt in verschillende studies om het aantal gebruikte dieren te verminderen.
Refinement	Het bedrijf beschikt over gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van de betreffende diersoorten te voorzien en om de procedures uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden in groepen gehuisvest en beschikken over kooiverrijking passend bij de diersoort, zodat de dieren hun normale gedrag kunnen uitvoeren. Alle handelingen en de dagelijkse verzorging van de dieren worden gedaan door gediplomeerde en ervaren medewerkers. Voor de controle op dierenwelzijn beschikt het bedrijf over een Instantie voor Dierwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende zorg altijd beschikbaar is.	Het bedrijf beschikt over gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van de betreffende diersoorten te voorzien en om de handelingen uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden met soortgenoten gehuisvest en beschikken over kooiverrijking, zodat de dieren hun normale gedrag kunnen uitvoeren. Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd door ervaren diervverzorgers en het bedrijf beschikt over een Instantie voor Dierwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende zorg altijd beschikbaar is. De methodes van de toediening van vaccins en bloedafnames worden waar mogelijk verbeterd om het ongerief van de dieren zo veel mogelijk te verlagen.
Explain the choice of species and related life stages	Bij vaccinontwikkeling dient de veiligheid van een diergeneesmiddel te worden aangetoond in het dier waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is voor specifieke non-EU landen. Indien het toepassen van veterinaire behandeling (bijv pijnstilling) niet interfereert met het experiment zal daar waar mogelijk adequate veterinaire behandeling worden toegepast indien dit nodig is. Internationale richtlijnen bepalen voor een groot deel welke data nodig zijn en daarmee welke verfijningsmethode toegepast kan worden. Voor	De veiligheid van een vaccin dient te worden aangetoond in de diersoort waarvoor het vaccin bestemd is. Testen worden uitgevoerd in jonge dieren, omdat deze meer gevoelig zijn in vergelijking met volwassen dieren. Indien vaccin veilig voor jonge dieren dan is het veilig om vaccin aan alle vergelijkbare en hogere leeftijden toe te dienen.

5.1 lid 2h

	veiligheidsdiertesten zal waar mogelijk verfijning toegepast worden met betrekking tot toediening van het diergeneesmiddel, verbetering in methode en bloedafname zonder daarbij de wetenschappelijke uitkomst te beïnvloeden.	
--	--	--



Advies aan CCD




B

Datum 15 maart 2021
 Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114456

Instelling: 5.1 lid2h
 Onderzoeker: 5.1 lid2e
 Project: Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department
 Aanvraagnummer: AVD202114456
 Betreft: Nieuwe aanvraag
 Categorieën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	Er zijn geen vragen gesteld aan de DEC. Aan de aanvrager is over de NTS gevraagd: Bij the planned fate of the animals spreekt u over het euthanaseren van de dieren. Dit is verhullend taalgebruik. Kunt u euthanaseren veranderen in doden? 			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries				
	Honden (Canis familiaris)		250	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Katten (Felis catus)		10	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		5.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn  2
	Runderen (Bos taurus)		100	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn 
	Kippen		1.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Overzicht van opmerkingen bij 13. AdviesNotaCCD_1_5.1 lid2g_d.d. 15-03-2021_met opmerkingen.pdf

Pagina: 1

Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2g Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 10:55:33 +01'00'

ik zou hier nog iets neerzetten over dat ze heirover met ons gesproken hebben:

Deze aanvraag is een vervolg van aanvraag 5.1 lid2h waarin de aanvrager een vergunning heeft gekregen voor 3 jaar met de voorwaarde om zich in te zetten voor het verwijderen van deze tests in de richtlijnen/wetgeving van de niet-Europese landen.

Eind vorig jaar heeft de aanvrager aan het Secretariaat teruggekoppeld wat zij hebben verricht om de vereiste van deze experimenten in niet-EU landen te verwijderen (ander woord voor zoeken).

Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2g Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:24:38 +01'00'

Beide rund en varken zijn commercial vendor or affiliated farm, dus beide niet voor onderzoek gefokt

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries

Honden (<i>Canis familiaris</i>)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Katten (<i>Felis catus</i>)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Runderen (<i>Bos taurus</i>)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Kippen	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Citaat vermindering: Since 2018 the specific non-EU countries which require batch safety testing decreased from 24 to 9.

Besides the 3R activities described above the company is also committed to the deletion of batch safety testing for the countries that currently still require batch safety testing. This is done by the submission of variations (per product per country) for the deletion of the batch safety test and by supporting Country Regulatory Affairs (CORA) operations in discussions with local authorities regarding possibilities to delete batch safety testing and to influence local legislation.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Aanvraag betreft naast andere soorten ook honden en katten. Deze dieren zullen ter adoptie worden aangeboden na de proef.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Het DEC advies is volledig en kan als grondslag dienen voor het besluit.</p> <p>Citaat vraag DEC over additional testing: Bij 3.2.1, Purpose: U geeft aan: "Within this project proposal also occasionally additional testing is included." Dit is voor de DEC onduidelijk en vergt meer toelichting. Wat wordt hiermee bedoeld? Vallen deze additionele testen onder dezelfde doelstelling en vraagstelling? Hoeveel van de dieren zullen hiervoor worden gebruikt? Met welke handelingen?</p> <p>Antwoord aanvrager: De batch safety testen worden nu nog gedaan voor deze landen omdat deze landen de verwijdering van de batch safety testen (nog) niet hebben goedgekeurd. Het bedrijf doet veel moeite om ook deze landen te overtuigen de batch safety testen niet meer te doen. Autoriteiten kunnen hierbij vragen om ondersteunend bewijs en/of vragen om alternatieven. Indien dit bewijs of deze alternatieven kunnen</p>
-------------------	---

leiden tot een verbetering (minder dieren, verfijning van de methode), dan is het bedrijf bereid om additionele testen te doen om deze verbetering te ondersteunen en bewijs op basis van data aan te leveren richting autoriteiten om de wijziging mogelijk te maken. Deze additionele testen zullen te allen tijde overwogen worden binnen de huidige procedures of deze tot een verbetering leiden, hierbij zal ook de Instantie voor Dierwelzijn geraadpleegd worden voor advies. Er is op basis van historie geen voorbeeld te geven voor safety testen of op voorhand aan te geven welke exacte handelingen dit zouden kunnen betreffen of hoeveel dieren dit zou betreffen. Dit is verduidelijkt in de aanvraag.

Citaat vraag DEC over samenhang: Bij 3.4.3, Research strategy: De vraag in het formulier gaat over de samenhang tussen de stappen. Kunt u daarop wat dieper ingaan? Wat zijn de voor de dierproeven relevante stappen en beslismomenten en hoe hangen die samen?

Antwoord aanvrager: Deze vergunning is geschreven voor producten die reeds commercieel op de markt worden gebracht (productie), er is daarmee geen sprake meer van research fase van het product. Batches worden geproduceerd op basis van afgegeven forecasts van internationale landen. Om deze batches vervolgens vrij te kunnen geven voor transport naar deze landen dient de kwaliteit van iedere batch aangetoond te zijn. Welke testen hiervoor gedaan dienen te worden liggen vast in landenspecifieke dossiers. In deze dossiers ligt ook vast welke handelingen uitgevoerd dienen te worden in de dierstudie, met evaluatiecriteria. Deze projectaanvraag is geschreven voor deze routinematige diertesten en betreft daarmee niet zozeer 1 groot project waarin verschillende specifieke fases doorlopen worden. Iedere batch wordt gezien als uniek en dient afzonderlijk getest te worden ongeacht de uitkomst van een vorige batch. Het bedrijf ziet het nog wel als onderdeel van de strategie om landen te blijven overtuigen de TABST te verwijderen. Naar aanleiding van deze vraag zijn er enkele aanpassingen gedaan in de aanvraag.

Citaat C1: De aanvraag betreft de kwaliteitscontrole van batches vaccins. Deze kwaliteitscontroletests van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Hoewel zij niet meer vereist zijn voor de Europese markt/landen zijn er 9 niet-EU-landen die nog wel veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen. Er is bewust gekozen voor batch safety tests op de productiesite. Als het bedrijf bij vrijgave geen batchveiligheidstests uitvoert, kunnen de specifieke individuele niet-EU-landen hun eigen veiligheidstests individueel uitvoeren na ontvangst van de batch. In dit geval zou dit betekenen dat

een batch kan leiden tot het gebruik van veel meer dieren per batch, omdat één batch naar meerdere landen kan worden gedistribueerd. Taiwan heeft bijvoorbeeld ingestemd met het schrappen van de veiligheidstest in de productspecifieke dossiers. Daarom hoeft het bedrijf geen batchveiligheidstest meer te testen op Taiwan-batches. Als gevolg hiervan bevestigde Taiwan echter dat lokale tests zullen worden uitgevoerd volgens de lokale inspectienorm.

Citaat C14: Voor de beschreven 9 landen zijn de batch safety tests (BATS) nog verplicht, maar het bedrijf zal waar mogelijk proberen landen te overtuigen van het niet noodzakelijk zijn ervan. (Zie het antwoord op DEC-vraag 4.)

Citaat C17: De geproduceerde vaccins zijn uniek en eigendom van het bedrijf. Om aan te tonen dat vaccins compatibel zijn (gecombineerd of geassocieerd gebruik), moeten veiligheidsstudies met de afzonderlijke vaccinbatches worden uitgevoerd volgens internationale voorschriften en richtsnoeren die door de regelgevende instanties voor de specifieke niet-EU-landen zijn goedgekeurd.

Citaat C19: Dieren blijven deels na afloop van de experimenten in leven en worden deels hergebruikt. Kippen worden na afloop gedood volgens een passende dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van Richtlijn 2010/63/EU, omdat er geen andere bestemming voor gevonden kan worden. De DEC heeft hierop een toelichting gevraagd middels vraag 10.

Citaat C20: Honden worden ter adoptie aangeboden en landbouwhuisdieren gaan naar dierhouderijen. De DEC is overigens ook alert op herplaatsingsmogelijkheden van andere dieren, en heeft daarom vraag 10 gesteld.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Weegt het uitvoeren van batch safety tests voor 9 niet-EU landen waarnaartoe vaccins worden geëxporteerd op tegen de aantasting van integriteit en welzijn en de dood van 6.360 proefdieren met licht ongerief?
2. Belanghebbenden zijn de producent die de batches gaat testen op eigen locatie, waardoor de veiligheid van die batch gegarandeerd kan worden, hetgeen van grote waarde is, zowel de economische waarde als de reputatie en de waarde voor de maatschappij dat dit bedrijf veilige

middelen kan blijven leveren. Dan zijn er de 9 niet-EU-landen en de potentiële dieren daarin. Deze landen hoeven zelf de tests niet meer uit te voeren, wat veel dieren zal besparen (belang maatschappij die veilige vaccins krijgt en potentiële proefdieren die niet nodig zijn). Ook dit is een reële waarde. Dan zijn er de doeldieren die de mogelijkheid hebben gevaccineerd te worden, hetgeen eveneens een reële waarde vertegenwoordigd. Ten slotte zijn er de proefdieren in deze aanvraag, voor wie leven, integriteit en welzijn ook een reële waarde zijn.

De DEC heeft veel aanvullende vragen gesteld, wat verhelderend was. Er is nog wel discussie geweest over het maximaal toe te dienen volume, maar de DEC accepteert de antwoorden van de onderzoeker en de onderbouwing van het volume, en neemt aan dat de IvD toe zal zien op de precieze omstandigheden.

De DEC waardeert de inspanningen van de producent om deze tests te vermijden en de betrokken landen te overreden om ook te volstaan met de in Europa geaccepteerde tests. Hoewel de DEC liever had gezien dat alle landen de EU-norm zouden accepteren, weegt zwaarder dat indien deze tests niet in Nederland kunnen worden uitgevoerd, zij daardoor in een veelvoud van experimenten toch in de beoogde 9 landen zouden worden uitgevoerd. Daarnaast is het van grote morele waarde dat ook de bedoelde diersoorten in die 9 landen de mogelijkheid moeten hebben om gevaccineerd te worden tegen voor hen gevaarlijke ziekten, en de maatschappij tegen ziekten die een zoönose kunnen veroorzaken. Het is niet aannemelijk dat er schadelijke effecten worden waargenomen in de proefdieren, omdat de veiligheid van de batches al met alternatieve methoden is aangetoond

3. De DEC ziet in dat dit onderzoek noodzakelijk is en onderzoek met meer dieren in het buitenland kan voorkomen. Het onderzoek is bij de aanvrager in goede handen. Op vragen van de DEC zijn bevredigende antwoorden gegeven. De DEC weegt het belang om deze veiligheidstests in Nederland uit te voeren met een zo laag mogelijk aantal dieren zwaarder dan het belang van de betreffende proefdieren, die licht ongerief ondergaan dat zij deels bij een normale vaccinatie ook zouden ondergaan, zelf als hierbij wordt opgeteld dat een groot aantal dieren gedood wordt. De DEC is ervan overtuigd dat een groter aantal proefdieren gedood zou worden als de aanvrager dit onderzoek niet zou uitvoeren. Hiermee beoordeelt de DEC de uitvoering van de beoogde experimenten als moreel gerechtvaardigd.

Het DEC advies is Positief

	Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
--	--

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.

Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U benoemt bij vraag C9 echter niet het hergebruik van de dieren. Bij vraag C14 en C19 had de CCD graag de mening van de DEC gezien.

De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.

Wettelijk vereist onderzoek

Indien ja, is er sprake van herhaling?

Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie.

3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: The produced vaccines are unique and proprietary to the company. To show that vaccines are compatible (combined or associated use), safety studies done with the individual vaccine batches has to be performed according to international regulations and guidelines approved by the regulatory authorities for the specific non-EU countries.

Hergebruik

Er is sprake van hergebruik van dieren.

3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: For batch safety tests it is acceptable to use animals which have already been used in other batch safety tests. Evaluation will determine if animals will be suitable for use in batch safety testing. Evaluation will be based on, for example, microbiological status and age of the animals to determine whether they would be suitable for re-use. Studies where age and microbiological status are not restricted are suitable to re-use animals. Safety studies do often have a restriction on age, since safety tests are required on the most sensitive animal, often the youngest age at which the vaccine can be administered according to terms of use.

Re-use can be used since animals used in a batch safety test can be used in other tests (for example other safety test). For safety tests the discomfort is generally only mild, making re-use justified.

Re-use is in accordance with Directive 2010/63/EU, art 16.

In stead of re-use more often animals are used in a combined test, for example multiple batches can be tested in dogs simultaneously, or safety test is combined with Extraneous Agents test (in pigs for example).

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries	Ja <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries		
Honden (Canis familiaris)	Ongerief: Licht	
Katten (Felis catus)	Ongerief: Licht	
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Ongerief: Licht	
Runderen (Bos taurus)	Ongerief: Licht	
Kippen	Ongerief: Licht	



5 Samenvatting

5.2 lid 1

Deze projectaanvraag is een **5.1 lid 2h** waarbij de aanvrager voor non-EU landen vaccine safety tests wil gaan uitvoeren. Deze kwaliteitscontroletests zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. **6** hoewel zij niet meer vereist zijn voor de Europese markt/landen zijn er 9 niet-EU-landen die nog wel veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen voordat het vaccine op de markt wordt uitgebracht.

De aanvrager geeft aan om zich te spannen om landen waarbij deze safety test nog verplicht zijn, te overtuigen om deze test niet meer uit te voeren. Zo heeft Taiwan het verwijderen van deze test geaccepteerd. **7** Ook is recentelijk de safety test van immuunsera voor het schaap verwijderd. **8** resultaten die met deze projectaanvraag behaald zullen worden, zullen worden gebruikt om landen te overtuigen dat deze test niet meer uitgevoerd hoeven te worden.

Daarnaast geeft de aanvrager aan om per batch een safetytest te zullen uitvoeren. Deze batch zal worden uitgegeven aan verschillende non-EU landen. Wanneer de test niet zal worden uitgevoerd, dan zullen de 9 EU landen waarbij de test wel verplicht is zelf de test uitvoeren. Dit zorgt voor een verbruik van een hoger aantal dieren, er wordt immers meerdere keren getest op dezelfde batch.

Er kunnen dieren worden hergebruikt. **5.1 lid 2h**

5.2 lid 1

Alleen de kippen **15** **14** worden. De koeien en varkens zullen weer terug **16** veehouderij ingaan en voor katten en honden wordt herplaatsing overwogen.

17 hoewel de kwaliteitscontroletests van vaccins wettelijk verplicht zijn gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen, zijn deze niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Er zijn echter nog wel 9 non-EU landen (China, Zuid Korea, Brazilië, India, Rusland, Oekraïne, Thailand, Japan en Chili) waar deze tests nog wel verplicht zijn voordat het vaccin mag worden uitgebracht op de markt.

Bij deze testen zullen de dieren maximaal licht ongerief ervaren, humane eindpunten worden niet verwacht. Ook geeft de aanvrager aan zich er voor in te zetten om de 9 genoemde landen te overtuigen deze test te schrappen.

Pagina: 8

-
- Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:38:05 +01'00'
pjnbestrijding
inperking welke vaccins
-
- Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:37:42 +01'00'
niet verwacht
-
- Nummer: 3 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 16-3-2021 12:37:37 +01'00'
-
- Nummer: 4 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:41:39 +01'00'
het is niet helemaal duidelijk om welke vaccins/prodcuten het gaat. 5.2 lid1
[Redacted]
-
- Nummer: 5 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:38:42 +01'00'
5.2 lid1 Ze doen de testen voor de producten die ze zelf op de markt brengen. Je knt het wel een koepelaanvraag
of paraplu aanvraag noemen.
-
- Nummer: 6 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 16-3-2021 12:38:08 +01'00'
-
- Nummer: 7 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:45:20 +01'00'
deze zin weg, en dan het stuk tekst wat je hieronder hebt geschreven voor in de plaats zetten. (Alhoewel de...de markt).
-
- Nummer: 8 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 16-3-2021 12:44:48 +01'00'
-
- Nummer: 9 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:42:59 +01'00'
misschien hier ook iets melden dat ze hier dus in de afgelopen 3 jaar ook druk mee geweest zijn en zoveel landen van de lijst hebben
afgehaald waar het nog nodig is...
-
- Nummer: 10 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 16-3-2021 12:41:45 +01'00'
-
- Nummer: 11 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:41:57 +01'00'
en
-
- Nummer: 12 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:42:25 +01'00'
deze zin snap ik niet helemaal.
-
- Nummer: 13 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 16-3-2021 12:42:19 +01'00'
-
- Nummer: 14 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:43:33 +01'00'
worden gedood omdat....
-
- Nummer: 15 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 16-3-2021 12:43:36 +01'00'
-
- Nummer: 16 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:44:02 +01'00'
ze overwegen het niet toch? in de aanvraag zeggen ze het veel stelliger.
-
- Nummer: 17 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Markering Datum: 16-3-2021 12:44:24 +01'00'
-
- Nummer: 18 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:44:32 +01'00'
naar boven verplaatsen

Resultaten die behaald worden bij deze projectaanvraag kunnen hieraan bijdragen. Daarnaast zal er een toename van het aantal dieren zijn als er land zijn eigen safetytest zal uitvoeren.

5.2 lid 1

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid 1

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Pagina: 9

-
- 🗨 Nummer: 1 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:45:52 +01'00'
ook dubbel
-
- 🗨 Nummer: 2 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:47:53 +01'00'
Nog melden dat de inspanningen gewaardeerd worden, en dat ze dus aan het bureau hebben laten zien dat ze er echt serieus mee bezig zijn
-
- 🗨 Nummer: 3 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 12:47:13 +01'00'
5.2 lid1
-
- 🗨 Nummer: 4 Auteur: 5.1 lid2e Onderwerp: Notitie Datum: 16-3-2021 13:58:36 +01'00'
en nog effe iets noemen over pijnbestrijding?



Advies aan CCD

B

Datum 15 maart 2021

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114456

Instelling: 5.1 lid2h
 Onderzoeker: 5.1 lid2e
 Project: Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department
 Aanvraagnummer: AVD202114456
 Betreft: Nieuwe aanvraag
 Categorieën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	Er zijn geen vragen gesteld aan de DEC. Aan de aanvrager is over de NTS gevraagd: Bij the planned fate of the animals spreekt u over het euthanaseren van de dieren. Dit is verhullend taalgebruik. Kunt u euthanaseren veranderen in doden?			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries				
	Honden (Canis familiaris)		250	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Katten (Felis catus)		10	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		5.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn
	Runderen (Bos taurus)		100	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Kippen		1.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries

Honden (Canis familiaris)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Katten (Felis catus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Runderen (Bos taurus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Kippen	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Citaat vermindering: Since 2018 the specific non-EU countries which require batch safety testing decreased from 24 to 9.

Besides the 3R activities described above the company is also committed to the deletion of batch safety testing for the countries that currently still require batch safety testing. This is done by the submission of variations (per product per country) for the deletion of the batch safety test and by supporting Country Regulatory Affairs (CORA) operations in discussions with local authorities regarding possibilities to delete batch safety testing and to influence local legislation.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Aanvraag betreft naast andere soorten ook honden en katten. Deze dieren zullen ter adoptie worden aangeboden na de proef.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Het DEC advies is volledig en kan als grondslag dienen voor het besluit.</p> <p>Citaat vraag DEC over additional testing: Bij 3.2.1, Purpose: U geeft aan: "Within this project proposal also occasionally additional testing is included." Dit is voor de DEC onduidelijk en vergt meer toelichting. Wat wordt hiermee bedoeld? Vallen deze additionele testen onder dezelfde doelstelling en vraagstelling? Hoeveel van de dieren zullen hiervoor worden gebruikt? Met welke handelingen?</p> <p>Antwoord aanvrager: De batch safety testen worden nu nog gedaan voor deze landen omdat deze landen de verwijdering van de batch safety testen (nog) niet hebben goedgekeurd. Het bedrijf doet veel moeite om ook deze landen te overtuigen de batch safety testen niet meer te doen. Autoriteiten kunnen hierbij vragen om ondersteunend bewijs en/of vragen om alternatieven. Indien dit bewijs of deze alternatieven kunnen</p>
-------------------	---

leiden tot een verbetering (minder dieren, verfijning van de methode), dan is het bedrijf bereid om additionele testen te doen om deze verbetering te ondersteunen en bewijs op basis van data aan te leveren richting autoriteiten om de wijziging mogelijk te maken. Deze additionele testen zullen te allen tijde overwogen worden binnen de huidige procedures of deze tot een verbetering leiden, hierbij zal ook de Instantie voor Dierwelzijn geraadpleegd worden voor advies. Er is op basis van historie geen voorbeeld te geven voor safety testen of op voorhand aan te geven welke exacte handelingen dit zouden kunnen betreffen of hoeveel dieren dit zou betreffen. Dit is verduidelijkt in de aanvraag.

Citaat vraag DEC over samenhang: Bij 3.4.3, Research strategy: De vraag in het formulier gaat over de samenhang tussen de stappen. Kunt u daarop wat dieper ingaan? Wat zijn de voor de dierproeven relevante stappen en beslismomenten en hoe hangen die samen?

Antwoord aanvrager: Deze vergunning is geschreven voor producten die reeds commercieel op de markt worden gebracht (productie), er is daarmee geen sprake meer van research fase van het product. Batches worden geproduceerd op basis van afgegeven forecasts van internationale landen. Om deze batches vervolgens vrij te kunnen geven voor transport naar deze landen dient de kwaliteit van iedere batch aangetoond te zijn. Welke testen hiervoor gedaan dienen te worden liggen vast in landenspecifieke dossiers. In deze dossiers ligt ook vast welke handelingen uitgevoerd dienen te worden in de dierstudie, met evaluatiecriteria. Deze projectaanvraag is geschreven voor deze routinematige diertesten en betreft daarmee niet zozeer 1 groot project waarin verschillende specifieke fases doorlopen worden. Iedere batch wordt gezien als uniek en dient afzonderlijk getest te worden ongeacht de uitkomst van een vorige batch. Het bedrijf ziet het nog wel als onderdeel van de strategie om landen te blijven overtuigen de TABST te verwijderen. Naar aanleiding van deze vraag zijn er enkele aanpassingen gedaan in de aanvraag.

Citaat C1: De aanvraag betreft de kwaliteitscontrole van batches vaccins. Deze kwaliteitscontroletests van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Hoewel zij niet meer vereist zijn voor de Europese markt/landen zijn er 9 niet-EU-landen die nog wel veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen. Er is bewust gekozen voor batch safety tests op de productiesite. Als het bedrijf bij vrijgave geen batchveiligheidstests uitvoert, kunnen de specifieke individuele niet-EU-landen hun eigen veiligheidstests individueel uitvoeren na ontvangst van de batch. In dit geval zou dit betekenen dat

een batch kan leiden tot het gebruik van veel meer dieren per batch, omdat één batch naar meerdere landen kan worden gedistribueerd. Taiwan heeft bijvoorbeeld ingestemd met het schrappen van de veiligheidstest in de productspecifieke dossiers. Daarom hoeft het bedrijf geen batchveiligheidstest meer te testen op Taiwan-batches. Als gevolg hiervan bevestigde Taiwan echter dat lokale tests zullen worden uitgevoerd volgens de lokale inspectienorm.

Citaat C14: Voor de beschreven 9 landen zijn de batch safety tests (BATS) nog verplicht, maar het bedrijf zal waar mogelijk proberen landen te overtuigen van het niet noodzakelijk zijn ervan. (Zie het antwoord op DEC-vraag 4.)

Citaat C17: De geproduceerde vaccins zijn uniek en eigendom van het bedrijf. Om aan te tonen dat vaccins compatibel zijn (gecombineerd of geassocieerd gebruik), moeten veiligheidsstudies met de afzonderlijke vaccinbatches worden uitgevoerd volgens internationale voorschriften en richtsnoeren die door de regelgevende instanties voor de specifieke niet-EU-landen zijn goedgekeurd.

Citaat C19: Dieren blijven deels na afloop van de experimenten in leven en worden deels hergebruikt. Kippen worden na afloop gedood volgens een passende dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU, omdat er geen andere bestemming voor gevonden kan worden. De DEC heeft hierop een toelichting gevraagd middels vraag 10.

Citaat C20: Honden worden ter adoptie aangeboden en landbouwhuisdieren gaan naar dierhouderijen. De DEC is overigens ook alert op herplaatsingsmogelijkheden van andere dieren, en heeft daarom vraag 10 gesteld.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Weegt het uitvoeren van batch safety tests voor 9 niet-EU landen waarnaartoe vaccins worden geëxporteerd op tegen de aantasting van integriteit en welzijn en de dood van 6.360 proefdieren met licht ongerief?

2. Belanghebbenden zijn de producent die de batches gaat testen op eigen locatie, waardoor de veiligheid van die batch gegarandeerd kan worden, hetgeen van grote waarde is, zowel de economische waarde als de reputatie en de waarde voor de maatschappij dat dit bedrijf veilige

middelen kan blijven leveren. Dan zijn er de 9 niet-EU-landen en de potentiële dieren daarin. Deze landen hoeven zelf de tests niet meer uit te voeren, wat veel dieren zal besparen (belang maatschappij die veilige vaccins krijgt en potentiële proefdieren die niet nodig zijn). Ook dit is een reële waarde. Dan zijn er de doeldieren die de mogelijkheid hebben gevaccineerd te worden, hetgeen eveneens een reële waarde vertegenwoordigd. Ten slotte zijn er de proefdieren in deze aanvraag, voor wie leven, integriteit en welzijn ook een reële waarde zijn.

De DEC heeft veel aanvullende vragen gesteld, wat verhelderend was. Er is nog wel discussie geweest over het maximaal toe te dienen volume, maar de DEC accepteert de antwoorden van de onderzoeker en de onderbouwing van het volume, en neemt aan dat de IvD toe zal zien op de precieze omstandigheden.

De DEC waardeert de inspanningen van de producent om deze tests te vermijden en de betrokken landen te overreden om ook te volstaan met de in Europa geaccepteerde tests. Hoewel de DEC liever had gezien dat alle landen de EU-norm zouden accepteren, weegt zwaarder dat indien deze tests niet in Nederland kunnen worden uitgevoerd, zij daardoor in een veelvoud van experimenten toch in de beoogde 9 landen zouden worden uitgevoerd. Daarnaast is het van grote morele waarde dat ook de bedoelde diersoorten in die 9 landen de mogelijkheid moeten hebben om gevaccineerd te worden tegen voor hen gevaarlijke ziekten, en de maatschappij tegen ziekten die een zoönose kunnen veroorzaken. Het is niet aannemelijk dat er schadelijke effecten worden waargenomen in de proefdieren, omdat de veiligheid van de batches al met alternatieve methoden is aangetoond

3. De DEC ziet in dat dit onderzoek noodzakelijk is en onderzoek met meer dieren in het buitenland kan voorkomen. Het onderzoek is bij de aanvrager in goede handen. Op vragen van de DEC zijn bevredigende antwoorden gegeven. De DEC weegt het belang om deze veiligheidstests in Nederland uit te voeren met een zo laag mogelijk aantal dieren zwaarder dan het belang van de betreffende proefdieren, die licht ongerief ondergaan dat zij deels bij een normale vaccinatie ook zouden ondergaan, zelf als hierbij wordt opgeteld dat een groot aantal dieren gedood wordt. De DEC is ervan overtuigd dat een groter aantal proefdieren gedood zou worden als de aanvrager dit onderzoek niet zou uitvoeren. Hiermee beoordeelt de DEC de uitvoering van de beoogde experimenten als moreel gerechtvaardigd.

Het DEC advies is Positief

	Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
--	--

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.</p> <p>Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U benoemt bij vraag C9 echter niet het hergebruik van de dieren. Bij vraag C14 en C19 had de CCD graag de mening van de DEC gezien.</p> <p>De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p>	

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.	
Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, is er sprake van herhaling?	Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie.
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: The produced vaccines are unique and proprietary to the company. To show that vaccines are compatible (combined or associated use), safety studies done with the individual vaccine batches has to be performed according to international regulations and guidelines approved by the regulatory authorities for the specific non-EU countries.	

Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
-------------------	---

3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: For batch safety tests it is acceptable to use animals which have already been used in other batch safety tests. Evaluation will determine if animals will be suitable for use in batch safety testing. Evaluation will be based on, for example, microbiological status and age of the animals to determine whether they would be suitable for re-use. Studies where age and microbiological status are not restricted are suitable to re-use animals. Safety studies do often have a restriction on age, since safety tests are required on the most sensitive animal, often the youngest age at which the vaccine can be administered according to terms of use.

Re-use can be used since animals used in a batch safety test can be used in other tests (for example other safety test). For safety tests the discomfort is generally only mild, making re-use justified.

Re-use is in accordance with Directive 2010/63/EU, art 16.

In stead of re-use more often animals are used in a combined test, for example multiple batches can be tested in dogs simultaneously, or safety test is combined with Extraneous Agents test (in pigs for example).

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries		
Honden (Canis familiaris)	Ongerief: Licht	
Katten (Felis catus)	Ongerief: Licht	
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Ongerief: Licht	
Runderen (Bos taurus)	Ongerief: Licht	
Kippen	Ongerief: Licht	

5 Samenvatting

5.2 lid1

Deze projectaanvraag is een 5.1 lid2h waarbij de aanvrager voor non-EU landen vaccine safety tests wil gaan uitvoeren. Deze kwaliteitscontroletests zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Hoewel zij niet meer vereist zijn voor de Europese markt/landen zijn er 9 niet-EU-landen die nog wel veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen voordat het vaccine op de markt wordt uitgebracht.

De aanvrager geeft aan om zicht in te spannen om landen waarbij deze safety test nog verplicht zijn, te overtuigen om deze test niet meer uit te voeren. Zo heeft Taiwan het verwijderen van deze test geaccepteerd. Ook is recentelijk de safety test van immuunsera voor het schaap verwijderd. De resultaten die met deze projectaanvraag behaald zullen worden, zullen worden gebruikt om landen te overtuigen dat deze test niet meer uitgevoerd hoeven te worden.

Daarnaast geeft de aanvrager aan om per batch een safetytest te zullen uitvoeren. Deze batch zal worden uitgegeven aan verschillende non-EU landen. Wanneer de test niet zal worden uitgevoerd, dan zullen de 9 EU landen waarbij de test wel verplicht is zelf de test uitvoeren. Dit zorgt voor een verbruik van een hoger aantal dieren, er wordt immers meerdere keren getest op dezelfde batch.

Er kunnen dieren worden hergebruikt. 5.2 lid1

Alleen de kippen gedood worden. De koeien en varkens zullen weer terug de veehouderij ingaan en voor katten en honden wordt herplaatsing overwogen.

Alhoewel de kwaliteitscontroletests van vaccins wettelijk verplicht zijn gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen, zijn deze niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Er zijn echter nog wel 9 non-EU landen (China, Zuid Korea, Brazilië, India, Rusland, Oekraïne, Thailand, Japan en Chili) waar deze tests nog wel verplicht zijn voordat het vaccin mag worden uitgebracht op de markt.

Bij deze testen zullen de dieren maximaal licht ongerief ervaren, humane eindpunten worden niet verwacht. Ook geeft de aanvrager aan zich er voor in te zetten om de 9 genoemde landen te overtuigen deze test te schrappen.

Resultaten die behaald worden bij deze projectaanvraag kunnen hieraan bijdragen. Daarnaast zal er een toename van het aantal dieren zijn als elk land zijn eigen safetytest zal uitvoeren.

5.2 lid1



6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1



De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD



Advies aan CCD

B

Datum 22 maart 2021

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114456

Instelling: 5.1 lid2h
Onderzoeker: 5.1 lid2e
Project: Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department
Aanvraagnummer: AVD202114456
Betreft: Nieuwe aanvraag
Categorieën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

Proces	<p>Deze aanvraag is een vervolg van aanvraag 5.1 lid2h, waarin wettelijk verplichte testen worden uitgevoerd in het kader van de kwaliteitscontrole van vaccins. Deze testen worden in de EU niet meer uitgevoerd maar zijn voor enkele non-EU landen nog wel verplicht.</p> <p>De aanvrager heeft toen een vergunning voor 3 jaar gekregen, met de voorwaarde dat de aanvrager alles in het werk zal stellen om proeven in beoogde niet EU-landen overbodig te maken.</p> <p>Eind vorig jaar heeft de aanvrager aan het Secretariaat teruggekoppeld wat zij hebben verricht om niet EU landen te overtuigen waarom tests niet meer uitgevoerd moeten worden.</p> <p>Er zijn geen vragen gesteld aan de DEC. Aan de aanvrager is over de NTS gevraagd: Bij the planned fate of the animals spreekt u over het euthanaseren van de dieren. Dit is verhullend taalgebruik. Kunt u euthanaseren veranderen in doden?</p>
---------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries				
	Honden (Canis familiaris)		250	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Katten (Felis catus)		10	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		5.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn
	Runderen (Bos taurus)		100	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn
	Kippen		1.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries

Honden (Canis familiaris)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Katten (Felis catus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Runderen (Bos taurus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Kippen	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Citaat vermindering: Since 2018 the specific non-EU countries which require batch safety testing decreased from 24 to 9.

Besides the 3R activities described above the company is also committed to the deletion of batch safety testing for the countries that currently still require batch safety testing. This is done by the submission of variations (per product per country) for the deletion of the batch safety test and by supporting Country Regulatory Affairs (CORA) operations in discussions with local authorities regarding possibilities to delete batch safety testing and to influence local legislation.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Aanvraag betreft naast andere soorten ook honden en katten. Deze dieren zullen ter adoptie worden aangeboden na de proef.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Het DEC advies is volledig en kan als grondslag dienen voor het besluit.</p> <p>Citaat vraag DEC over additional testing: Bij 3.2.1, Purpose: U geeft aan: "Within this project proposal also occasionally additional testing is included." Dit is voor de DEC onduidelijk en vergt meer toelichting. Wat wordt hiermee bedoeld? Vallen deze additionele testen onder dezelfde doelstelling en vraagstelling? Hoeveel van de dieren zullen hiervoor worden gebruikt? Met welke handelingen?</p> <p>Antwoord aanvrager: De batch safety testen worden nu nog gedaan voor deze landen omdat deze landen de verwijdering van de batch safety testen (nog) niet hebben goedgekeurd. Het bedrijf doet veel moeite om ook deze landen te overtuigen de batch safety testen niet meer te doen. Autoriteiten kunnen hierbij vragen om ondersteunend bewijs en/of vragen om alternatieven. Indien dit bewijs of deze alternatieven kunnen leiden tot een verbetering (minder dieren, verfijning van de methode), dan is het bedrijf bereid om additionele testen te doen om deze verbetering te ondersteunen en bewijs op basis van data aan te leveren richting autoriteiten om de wijziging mogelijk te maken. Deze additionele testen zullen te allen tijde overwogen worden binnen de huidige procedures of deze tot een verbetering leiden, hierbij zal ook de Instantie voor Dierwelzijn geraadpleegd worden voor advies. Er is op basis van historie geen voorbeeld te geven voor safety testen of op voorhand aan te geven welke exacte handelingen dit zouden kunnen betreffen of hoeveel dieren dit zou betreffen. Dit is verduidelijkt in de aanvraag.</p> <p>Citaat vraag DEC over samenhang: Bij 3.4.3, Research strategy: De vraag in het formulier gaat over de samenhang tussen de stappen. Kunt u daarop wat dieper ingaan? Wat zijn de voor de dierproeven relevante stappen en beslismomenten en hoe hangen die samen?</p> <p>Antwoord aanvrager: Deze vergunning is geschreven voor producten die reeds commercieel op de markt worden gebracht (productie), er is daarmee geen sprake meer van research fase van het product. Batches worden geproduceerd op basis van afgegeven forecasts van internationale landen. Om deze batches vervolgens vrij te kunnen geven voor transport</p>
-------------------	---

naar deze landen dient de kwaliteit van iedere batch aangetoond te zijn. Welke testen hiervoor gedaan dienen te worden liggen vast in landenspecifieke dossiers. In deze dossiers ligt ook vast welke handelingen uitgevoerd dienen te worden in de dierstudie, met evaluatiecriteria. Deze projectaanvraag is geschreven voor deze routinematige diertesten en betreft daarmee niet zozeer 1 groot project waarin verschillende specifieke fases doorlopen worden. Iedere batch wordt gezien als uniek en dient afzonderlijk getest te worden ongeacht de uitkomst van een vorige batch. Het bedrijf ziet het nog wel als onderdeel van de strategie om landen te blijven overtuigen de TABST te verwijderen. Naar aanleiding van deze vraag zijn er enkele aanpassingen gedaan in de aanvraag.

Citaat C1: De aanvraag betreft de kwaliteitscontrole van batches vaccins. Deze kwaliteitscontroletests van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Hoewel zij niet meer vereist zijn voor de Europese markt/landen zijn er 9 niet-EU-landen die nog wel veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen. Er is bewust gekozen voor batch safety tests op de productiesite. Als het bedrijf bij vrijgave geen batchveiligheidstests uitvoert, kunnen de specifieke individuele niet-EU-landen hun eigen veiligheidstests individueel uitvoeren na ontvangst van de batch. In dit geval zou dit betekenen dat een batch kan leiden tot het gebruik van veel meer dieren per batch, omdat één batch naar meerdere landen kan worden gedistribueerd. Taiwan heeft bijvoorbeeld ingestemd met het schrappen van de veiligheidstest in de productspecifieke dossiers. Daarom hoeft het bedrijf geen batchveiligheidstest meer te testen op Taiwan-batches. Als gevolg hiervan bevestigde Taiwan echter dat lokale tests zullen worden uitgevoerd volgens de lokale inspectienorm.

Citaat C14: Voor de beschreven 9 landen zijn de batch safety tests (BATS) nog verplicht, maar het bedrijf zal waar mogelijk proberen landen te overtuigen van het niet noodzakelijk zijn ervan. (Zie het antwoord op DEC-vraag 4.)

Citaat C17: De geproduceerde vaccins zijn uniek en eigendom van het bedrijf. Om aan te tonen dat vaccins compatibel zijn (gecombineerd of geassocieerd gebruik), moeten veiligheidsstudies met de afzonderlijke vaccinbatches worden uitgevoerd volgens internationale voorschriften en richtsnoeren die door de regelgevende instanties voor de specifieke niet-EU-landen zijn goedgekeurd.

Citaat C19: Dieren blijven deels na afloop van de experimenten in leven

en worden deels hergebruikt. Kippen worden na afloop gedood volgens een passende dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU, omdat er geen andere bestemming voor gevonden kan worden. De DEC heeft hierop een toelichting gevraagd middels vraag 10.

Citaat C20: Honden worden ter adoptie aangeboden en landbouwhuisdieren gaan naar dierhouderijen. De DEC is overigens ook alert op herplaatsingsmogelijkheden van andere dieren, en heeft daarom vraag 10 gesteld.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Weegt het uitvoeren van batch safety tests voor 9 niet-EU landen waarnaartoe vaccins worden geëxporteerd op tegen de aantasting van integriteit en welzijn en de dood van 6.360 proefdieren met licht ongerief?

2. Belanghebbenden zijn de producent die de batches gaat testen op eigen locatie, waardoor de veiligheid van die batch gegarandeerd kan worden, hetgeen van grote waarde is, zowel de economische waarde als de reputatie en de waarde voor de maatschappij dat dit bedrijf veilige middelen kan blijven leveren. Dan zijn er de 9 niet-EU-landen en de potentiële dieren daarin. Deze landen hoeven zelf de tests niet meer uit te voeren, wat veel dieren zal besparen (belang maatschappij die veilige vaccins krijgt en potentiële proefdieren die niet nodig zijn). Ook dit is een reële waarde. Dan zijn er de doeldieren die de mogelijkheid hebben gevaccineerd te worden, hetgeen eveneens een reële waarde vertegenwoordigd. Ten slotte zijn er de proefdieren in deze aanvraag, voor wie leven, integriteit en welzijn ook een reële waarde zijn.

De DEC heeft veel aanvullende vragen gesteld, wat verhelderend was. Er is nog wel discussie geweest over het maximaal toe te dienen volume, maar de DEC accepteert de antwoorden van de onderzoeker en de onderbouwing van het volume, en neemt aan dat de IvD toe zal zien op de precieze omstandigheden.

De DEC waardeert de inspanningen van de producent om deze tests te vermijden en de betrokken landen te overreden om ook te volstaan met de in Europa geaccepteerde tests. Hoewel de DEC liever had gezien dat alle landen de EU-norm zouden accepteren, weegt zwaarder dat indien deze tests niet in Nederland kunnen worden uitgevoerd, zij daardoor in een veelvoud van experimenten toch in de beoogde 9 landen zouden worden uitgevoerd. Daarnaast is het van grote morele waarde dat ook de bedoelde diersoorten in die 9 landen de mogelijkheid moeten hebben om

	<p>gevaccineerd te worden tegen voor hen gevaarlijke ziekten, en de maatschappij tegen ziekten die een zoönose kunnen veroorzaken. Het is niet aannemelijk dat er schadelijke effecten worden waargenomen in de proefdieren, omdat de veiligheid van de batches al met alternatieve methoden is aangetoond</p> <p>3. De DEC ziet in dat dit onderzoek noodzakelijk is en onderzoek met meer dieren in het buitenland kan voorkomen. Het onderzoek is bij de aanvrager in goede handen. Op vragen van de DEC zijn bevredigende antwoorden gegeven. De DEC weegt het belang om deze veiligheidstests in Nederland uit te voeren met een zo laag mogelijk aantal dieren zwaarder dan het belang van de betreffende proefdieren, die licht ongerief ondergaan dat zij deels bij een normale vaccinatie ook zouden ondergaan, zelf als hierbij wordt opgeteld dat een groot aantal dieren gedood wordt. De DEC is ervan overtuigd dat een groter aantal proefdieren gedood zou worden als de aanvrager dit onderzoek niet zou uitvoeren. Hiermee beoordeelt de DEC de uitvoering van de beoogde experimenten als moreel gerechtvaardigd.</p> <p>Het DEC advies is Positief</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
--	---

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.</p> <p>Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U benoemt bij vraag C9 echter niet het hergebruik en het niet toepassen van pijnbestrijding bij de dieren. Bij vraag C14 en C19 had de CCD graag de mening van de DEC gezien.</p> <p>De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p>
-----------------------------	---

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

<p>Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.</p>

Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, is er sprake van herhaling?	Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie.
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: The produced vaccines are unique and proprietary to the company. To show that vaccines are compatible (combined or associated use), safety studies done with the individual vaccine batches has to be performed according to international regulations and guidelines approved by the regulatory authorities for the specific non-EU countries.	

Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
<p>3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: For batch safety tests it is acceptable to use animals which have already been used in other batch safety tests. Evaluation will determine if animals will be suitable for use in batch safety testing. Evaluation will be based on, for example, microbiological status and age of the animals to determine whether they would be suitable for re-use. Studies where age and microbiological status are not restricted are suitable to re-use animals. Safety studies do often have a restriction on age, since safety tests are required on the most sensitive animal, often the youngest age at which the vaccine can be administered according to terms of use.</p> <p>Re-use can be used since animals used in a batch safety test can be used in other tests (for example other safety test). For safety tests the discomfort is generally only mild, making re-use justified.</p> <p>Re-use is in accordance with Directive 2010/63/EU, art 16.</p> <p>In stead of re-use more often animals are used in a combined test, for example multiple batches can be tested in dogs simultaneously, or safety test is combined with Extraneous Agents test (in pigs for example).</p>	

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries		
Honden (Canis familiaris)	Ongerief: Licht	
Katten (Felis catus)	Ongerief: Licht	
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Ongerief: Licht	
Runderen (Bos taurus)	Ongerief: Licht	
Kippen	Ongerief: Licht	

5 Samenvatting

5.2 lid1

Deze projectaanvraag is een paraplu aanvraag waarbij de aanvrager voor non-EU landen vaccine safety tests wil gaan uitvoeren. Deze kwaliteitscontroletests zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Alhoewel de kwaliteitscontroletests van vaccins wettelijk verplicht zijn gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen, zijn deze niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Er zijn echter nog wel 9 non-EU landen (China, Zuid Korea, Brazilië, India, Rusland, Oekraïne, Thailand, Japan en Chili) waar deze tests nog wel verplicht zijn voordat het vaccin mag worden uitgebracht op de markt.

De aanvrager geeft aan om zich in te spannen om landen waarbij deze safety testen nog verplicht zijn, te overtuigen om deze test niet meer uit te voeren. Zo heeft Taiwan het verwijderen van deze test geaccepteerd. Ook is recentelijk de safety test van immuunsera voor het schaap verwijderd.

Daarnaast geeft de aanvrager aan om per batch een safetytest te zullen uitvoeren. Deze batch zal worden uitgegeven aan verschillende non-EU landen. Wanneer de test niet zal worden uitgevoerd, dan zullen de 9 EU landen waarbij de test wel verplicht is zelf de test uitvoeren. Dit zorgt voor een verbruik van een hoger aantal dieren, er wordt immers meerdere keren getest op dezelfde batch.

Er kunnen dieren worden hergebruikt. 5.1 lid2h

Er zal geen pijnbestrijding worden toegepast omdat dit de resultaten van het onderzoek beïnvloedt. 5.2 lid1

Alleen de kippen worden gedood omdat er geen andere bestemming voor gevonden kan worden. De koeien en varkens zullen weer terug de veehouderij ingaan en katten en honden zullen worden herplaatst.

Bij deze testen zullen de dieren maximaal licht ongerief ervaren, humane eindpunten worden niet verwacht. Ook geeft de aanvrager aan zich er voor in te zetten om de 9 genoemde landen te overtuigen deze test te schrappen. Resultaten die behaald worden bij deze projectaanvraag kunnen hieraan bijdragen.

5.2 lid1

Door terugkoppeling laat de aanvrager aan de CCD zien deze taak zorgvuldig op zich te nemen.

De te testen middelen zijn vaccines/producten die al op de markt zijn, en dus verder aan alle eisen voldoen. Bijgevoegd is een terugkoppeling uit 2019 om een beeld te krijgen wat voor soort vaccines het betreft (5.1 lid2h _Terugkoppeling 2019).

Omdat het niet duidelijk is welk soort vaccines/producten bij dit onderzoek zullen worden getest kunnen de volgende twee opties worden overwogen:

5.2 lid1

Bij de voorgaande aanvraag 5.1 lid2h heeft de aanvrager de keus hierin gehad en bewust gekozen om niet in te kaderen in verband nieuwe producten vanuit de UK en Brexit. 5.2 lid1

5.2 lid1

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

5.2 lid1

Terugkoppeling

Gedurende de looptijd van de vergunning moet u jaarlijks aan de CCD terugkoppelen welk type/klasse/soort teststof/geneesmiddel / welke type dierproef / wijze van uitvoering / welke diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: maandag 22 maart 2021 13:28
Aan: 5.1 lid2h
CC: 5.1 lid2e
Onderwerp: Aanhouden AVD 5.1 lid2h 202114456

Geachte mevrouw Hentzen MSC,

Op 01-02-2021 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114456. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht 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

Bij the planned fate of the animals spreekt u over het euthanaseren van de dieren. Dit is verhullend taalgebruik. Kunt u euthanaseren veranderen in doden?

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 dit bericht op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

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.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 14:04
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in beschikking 14456

De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning besteedt aan het overtuigen van non EU landen om deze testen niet meer uit te voeren. De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen.

Hebben we daar een standaard zin voor die bij de opmerking in de beschikking erbij komt?
Nee, hebben we pas 1 keer gehad, en toen hebben we het er niet bij gezet. In dit geval willen ze het er wel specifiek bij hebben, dus nu voor het eerst. Wat we nu fabriceren wordt de standaardzin 😊

Ik weet dat je het niet graag hoort, maar ik zou toch ook even kortsluiten met 5.1 lid2e.

Van: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 16:31
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Ha 5.1 lid2e
Dit is de 5.1 lid2e aanvraag, toch? Ik zou m graag nog iets aanpassen:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief.

Is het zo ook nog oké voor jou?
We hadden volgens mij afgesproken dat Bas, Ludo en Elsbeth deze tekst nog zouden zien. Wil jij dit aan hen doorsturen?

Groeten, Ferry

Van: 5.1 lid2h
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 15:03
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Onderwerp: Opmerking in de beschikking

Ha Ferry,

Na overleg met 5.1 lid2h is dit de opmerking geworden die in de beschikking kan worden opgenomen van 5.1 lid2h wat betreft het doen van testen bij non EU landen:

De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning besteedt aan het overtuigen van non EU landen om deze testen niet meer uit te voeren. De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen.

Wil je laten weten wat je ervan vindt? Let ook even op die zin van het meerderheidsstandpunt. Dit is voor het eerst dat de commissie dit expliciet vernoemd wilt hebben in de beschikking.

Groetjes 5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 16:33
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Ja 5.1 lid1 5.2 lid1 . 5.2 lid1 ik stuur het naar de RVO mail van Ludo, Elsbeth en Bas en zal ze een seintje geven op hun andere email.

Groetjes 5.1 lid2e

Van: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 16:31
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Ha 5.1 lid2e
 Dit is de 5.1 lid1 aanvraag, toch? Ik zou m graag nog iets aanpassen:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief.

Is het zo ook nog oké voor jou?

We hadden volgens mij afgesproken dat Bas, Ludo en Elsbeth deze tekst nog zouden zien. Wil jij dit aan hen doorsturen?

Groeten, Ferry

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 15:03
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry) 5.1 lid2e
Onderwerp: Opmerking in de beschikking

Ha Ferry,

Na overleg met 5.1 lid2e is dit de opmerking geworden die in de beschikking kan worden opgenomen van 5.1 lid2b wat betreft het doen van testen bij non EU landen:

De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning besteedt aan het overtuigen van non EU landen om deze testen niet meer uit te voeren. De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen.

Wil je laten weten wat je ervan vindt? Let ook even op die zin van het meerderheidsstandpunt. Dit is voor het eerst dat de commissie dit expliciet vernoemd wilt hebben in de beschikking.

Groetjes 5.1 lid2e

Van: S.1 lid2h
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 17:46
Aan: Hellebrekers, L.J. (Ludo); Stassen, E.N. (Elsbeth); Blaauboer, B.J. (Bas)
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry); S.1 lid2h
Onderwerp: Opmerking in de beschikking

Ha Ludo, Elsbeth en Bas,

Zoals afgesproken tijdens de vergadering van afgelopen vrijdag zou ik jullie de opmerking doorsturen die in de beschikking van S.1 lid2h zal worden opgenomen. Het betreft hier de aanvraag waarbij ze safety vaccine tests voor non EU landen gaan uitvoeren:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief.

Wanneer jullie hier input op hebben zou ik dat graag voor morgen (7-4) voor het einde van de dag van jullie horen.

Fijne avond!

Groet S.1 lid2h

Van: Hellebrekers, L.J. (Ludo)
Verzonden: woensdag 7 april 2021 21:49
Aan: §.1 lid2e Stassen, E.N. (Elsbeth); Blaauboer, B.J. (Bas)
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry); §.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Opvolgingsvlag: Opvolgen
Vlagstatus: Voltooid

Allen

Voor mij zo akkoord verwoord.

§.2 lid1

§.1 lid2e; alleen het kort en concreet benoemen van de negatief uitgevallen schade – baten afweging voor het minderheidsstandpunt.

Groet en dank

Ludo

Van: §.1 lid2e
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 17:46
Aan: Hellebrekers, L.J. (Ludo) ; Stassen, E.N. (Elsbeth) ; Blaauboer, B.J. (Bas)
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry) ; §.1 lid2e
Onderwerp: Opmerking in de beschikking

Ha Ludo, Elsbeth en Bas,

Zoals afgesproken tijdens de vergadering van afgelopen vrijdag zou ik jullie de opmerking doorsturen die in de beschikking van §.1 lid2e zal worden opgenomen. Het betreft hier de aanvraag waarbij ze safety vaccine tests voor non EU landen gaan uitvoeren:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief.

Wanneer jullie hier input op hebben zou ik dat graag voor morgen (7-4) voor het einde van de dag van jullie horen.

Fijne avond!
Groet §.1 lid2e

Van: Blaauboer, B.J. (Bas)
Verzonden: donderdag 8 april 2021 12:04
Aan: 5.1 lid2e Hellebrekers, L.J. (Ludo); Stassen, E.N.
(Elsbeth)
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry); 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Opvolgingsvlag: Opvolgen
Vlagstatus: Voltooid

Dag 5.1 lid2e

Ik was gisteren helaas niet in staat om te antwoorden, 5.1 lid2e. Voor mij is de tekst goed.

Groet, Bas

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: dinsdag 6 april 2021 17:46
Aan: Hellebrekers, L.J. (Ludo) ; Stassen, E.N. (Elsbeth) ; Blaauboer, B.J. (Bas)
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry) ; 5.1 lid2e
Onderwerp: Opmerking in de beschikking

Ha Ludo, Elsbeth en Bas,

Zoals afgesproken tijdens de vergadering van afgelopen vrijdag zou ik jullie de opmerking doorsturen die in de beschikking van 5.1 lid2e zal worden opgenomen. Het betreft hier de aanvraag waarbij ze safety vaccine tests voor non EU landen gaan uitvoeren:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief.

Wanneer jullie hier input op hebben zou ik dat graag voor morgen (7-4) voor het einde van de dag van jullie horen.

Fijne avond!

Groet 5.1 lid2e

Van: Stassen, E.N. (Elsbeth)
Verzonden: maandag 12 april 2021 12:03
Aan: [REDACTED] Hellebrekers, L.J. (Ludo); Blaauboer, B.J. (Bas)
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry); [REDACTED]
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Beste allen,

Nogmaals heb ik het betreffende project en de bijbehorende dierexperimenten doorgelezen. Heb ik het nu goed, dat de aanvrager op geen enkele manier aangeeft voor welke aanhoudingen de batchcontroles van de vaccins worden aangevraagd?

[REDACTED]

[REDACTED]

Vriendelijke groet,

Elsbeth

From: [REDACTED]
Sent: Tuesday, April 6, 2021 5:46 PM
To: Hellebrekers, L.J. (Ludo) ; Stassen, E.N. (Elsbeth) ; Blaauboer, B.J. (Bas)
Cc: Braunstahl, drs. F. (Ferry) ; [REDACTED]
Subject: Opmerking in de beschikking

Ha Ludo, Elsbeth en Bas,

Zoals afgesproken tijdens de vergadering van afgelopen vrijdag zou ik jullie de opmerking doorsturen die in de beschikking van [REDACTED] zal worden opgenomen. Het betreft hier de aanvraag waarbij ze safety vaccine tests voor non EU landen gaan uitvoeren:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief.

Wanneer jullie hier input op hebben zou ik dat graag voor morgen (7-4) voor het einde van de dag van jullie horen.

Fijne avond!

Groet [REDACTED]

Van: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Verzonden: maandag 12 april 2021 18:05
Aan: Stassen, E.N. (Elsbeth); Hellebrekers, L.J. (Ludo); Blaauboer, B.J. (Bas)
CC: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Beste Elsbeth, Bas en Ludo,

Bedankt voor de input op de tekst in de beschikking. Die gaan we aanvullen op de inkleuring van het minderheidsstandpunt en morgen verzenden.

Ik lees in de mail van Elsbeth vragen die op mij overkomen als een verzoek om het besluit opnieuw te nemen. 5.1 lid2e

[Redacted]

Hartelijke groet, Ferry

Van: Stassen, E.N. (Elsbeth) <Elsbeth.Stassen@rvo.nl>
Verzonden: maandag 12 april 2021 12:03
Aan: 5.1 lid2e; Hellebrekers, L.J. (Ludo)
5.1 lid2e; Blaauboer, B.J. (Bas) 5.1 lid2e
CC: Braunstahl, 5.1 lid2e; 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Beste allen,

Nogmaals heb ik het betreffende project en de bijbehorende dierexperimenten doorgelezen. Heb ik het nu goed, dat de aanvrager op geen enkele manier aangeeft voor welke aandoeningen de batchcontroles van de vaccins worden aangevraagd?

5.2 lid1

[Redacted]

5.2 lid1

[Redacted]

Vriendelijke groet,

Elsbeth

From: 5.1 lid2e
Sent: Tuesday, April 6, 2021 5:46 PM
To: Hellebrekers, L.J. (Ludo) 5.1 lid2e; Stassen, E.N. (Elsbeth) 5.1 lid2e; Blaauboer, B.J. (Bas) 5.1 lid2e
Cc: Braunstahl, drs. F. (Ferry) 5.1 lid2e; 5.1 lid2e
Subject: Opmerking in de beschikking

Ha Ludo, Elsbeth en Bas,

Zoals afgesproken tijdens de vergadering van afgelopen vrijdag zou ik jullie de opmerking doorsturen die in de beschikking van 5.1 lid2h zal worden opgenomen. Het betreft hier de aanvraag waarbij ze safety vaccine tests voor non EU landen gaan uitvoeren:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit. Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief.

Wanneer jullie hier input op hebben zou ik dat graag voor morgen (7-4) voor het einde van de dag van jullie horen.

Fijne avond!
Groet 5.1 lid2e



Advies aan CCD

B

Datum 12 april 2021
 Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD202114456

Instelling: 5.1 lid2h
 Onderzoeker: 5.1 lid2e
 Project: Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department
 Aanvraagnummer: AVD202114456
 Betreft: Nieuwe aanvraag
 Categorieën: Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Deze aanvraag is minder diepgaand getoetst vanwege een kwalitatief goed DEC-advies.

<p>Proces</p>	<p>Deze aanvraag is een vervolg van aanvraag 5.1 lid2h, waarin wettelijk verplichte testen worden uitgevoerd in het kader van de kwaliteitscontrole van vaccins. Deze testen worden in de EU niet meer uitgevoerd maar zijn voor enkele non-EU landen nog wel verplicht.</p> <p>De aanvrager heeft toen een vergunning voor 3 jaar gekregen, met de voorwaarde dat de aanvrager alles in het werk zal stellen om proeven in beoogde niet EU-landen overbodig te maken.</p> <p>Eind vorig jaar heeft de aanvrager aan het Secretariaat teruggekoppeld wat zij hebben verricht om niet EU landen te overtuigen waarom tests niet meer uitgevoerd moeten worden.</p> <p>Er zijn geen vragen gesteld aan de DEC. Aan de aanvrager is over de NTS gevraagd: Bij the planned fate of the animals spreekt u over het euthanaseren van de dieren. Dit is verhullend taalgebruik. Kunt u euthanaseren veranderen in doden?</p>
----------------------	---

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries				
	Honden (Canis familiaris)		250	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Katten (Felis catus)		10	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn
	Varkens (Sus scrofa domesticus)		5.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn
	Runderen (Bos taurus)		100	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn
	Kippen		1.000	Dieren die niet voor onderzoek gefokt zijn Dieren die voor onderzoek gefokt zijn

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries

Honden (Canis familiaris)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Katten (Felis catus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Runderen (Bos taurus)	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
Kippen	Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Citaat vermindering: Since 2018 the specific non-EU countries which require batch safety testing decreased from 24 to 9.

Besides the 3R activities described above the company is also committed to the deletion of batch safety testing for the countries that currently still require batch safety testing. This is done by the submission of variations (per product per country) for the deletion of the batch safety test and by supporting Country Regulatory Affairs (CORA) operations in discussions with local authorities regarding possibilities to delete batch safety testing and to influence local legislation.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Aanvraag betreft naast andere soorten ook honden en katten. Deze dieren zullen ter adoptie worden aangeboden na de proef.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>Het DEC advies is volledig en kan als grondslag dienen voor het besluit.</p> <p>Citaat vraag DEC over additional testing: Bij 3.2.1, Purpose: U geeft aan: "Within this project proposal also occasionally additional testing is included." Dit is voor de DEC onduidelijk en vergt meer toelichting. Wat wordt hiermee bedoeld? Vallen deze additionele testen onder dezelfde doelstelling en vraagstelling? Hoeveel van de dieren zullen hiervoor worden gebruikt? Met welke handelingen?</p> <p>Antwoord aanvrager: De batch safety testen worden nu nog gedaan voor deze landen omdat deze landen de verwijdering van de batch safety testen (nog) niet hebben goedgekeurd. Het bedrijf doet veel moeite om ook deze landen te overtuigen de batch safety testen niet meer te doen. Autoriteiten kunnen hierbij vragen om ondersteunend bewijs en/of vragen om alternatieven. Indien dit bewijs of deze alternatieven kunnen leiden tot een verbetering (minder dieren, verfijning van de methode), dan is het bedrijf bereid om additionele testen te doen om deze verbetering te ondersteunen en bewijs op basis van data aan te leveren richting autoriteiten om de wijziging mogelijk te maken. Deze additionele testen zullen te allen tijde overwogen worden binnen de huidige procedures of deze tot een verbetering leiden, hierbij zal ook de Instantie voor Dierwelzijn geraadpleegd worden voor advies. Er is op basis van historie geen voorbeeld te geven voor safety testen of op voorhand aan te geven welke exacte handelingen dit zouden kunnen betreffen of hoeveel dieren dit zou betreffen. Dit is verduidelijkt in de aanvraag.</p> <p>Citaat vraag DEC over samenhang: Bij 3.4.3, Research strategy: De vraag in het formulier gaat over de samenhang tussen de stappen. Kunt u daarop wat dieper ingaan? Wat zijn de voor de dierproeven relevante stappen en beslismomenten en hoe hangen die samen?</p> <p>Antwoord aanvrager: Deze vergunning is geschreven voor producten die reeds commercieel op de markt worden gebracht (productie), er is daarmee geen sprake meer van research fase van het product. Batches worden geproduceerd op basis van afgegeven forecasts van internationale landen. Om deze batches vervolgens vrij te kunnen geven voor transport</p>
-------------------	---

naar deze landen dient de kwaliteit van iedere batch aangetoond te zijn. Welke testen hiervoor gedaan dienen te worden liggen vast in landenspecifieke dossiers. In deze dossiers ligt ook vast welke handelingen uitgevoerd dienen te worden in de dierstudie, met evaluatiecriteria. Deze projectaanvraag is geschreven voor deze routinematige diertesten en betreft daarmee niet zozeer 1 groot project waarin verschillende specifieke fases doorlopen worden. Iedere batch wordt gezien als uniek en dient afzonderlijk getest te worden ongeacht de uitkomst van een vorige batch. Het bedrijf ziet het nog wel als onderdeel van de strategie om landen te blijven overtuigen de TABST te verwijderen. Naar aanleiding van deze vraag zijn er enkele aanpassingen gedaan in de aanvraag.

Citaat C1: De aanvraag betreft de kwaliteitscontrole van batches vaccins. Deze kwaliteitscontroletests van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Hoewel zij niet meer vereist zijn voor de Europese markt/landen zijn er 9 niet-EU-landen die nog wel veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen. Er is bewust gekozen voor batch safety tests op de productiesite. Als het bedrijf bij vrijgave geen batchveiligheidstests uitvoert, kunnen de specifieke individuele niet-EU-landen hun eigen veiligheidstests individueel uitvoeren na ontvangst van de batch. In dit geval zou dit betekenen dat een batch kan leiden tot het gebruik van veel meer dieren per batch, omdat één batch naar meerdere landen kan worden gedistribueerd. Taiwan heeft bijvoorbeeld ingestemd met het schrappen van de veiligheidstest in de productspecifieke dossiers. Daarom hoeft het bedrijf geen batchveiligheidstest meer te testen op Taiwan-batches. Als gevolg hiervan bevestigde Taiwan echter dat lokale tests zullen worden uitgevoerd volgens de lokale inspectienorm.

Citaat C14: Voor de beschreven 9 landen zijn de batch safety tests (BATS) nog verplicht, maar het bedrijf zal waar mogelijk proberen landen te overtuigen van het niet noodzakelijk zijn ervan. (Zie het antwoord op DEC-vraag 4.)

Citaat C17: De geproduceerde vaccins zijn uniek en eigendom van het bedrijf. Om aan te tonen dat vaccins compatibel zijn (gecombineerd of geassocieerd gebruik), moeten veiligheidsstudies met de afzonderlijke vaccinbatches worden uitgevoerd volgens internationale voorschriften en richtsnoeren die door de regelgevende instanties voor de specifieke niet-EU-landen zijn goedgekeurd.

Citaat C19: Dieren blijven deels na afloop van de experimenten in leven

en worden deels hergebruikt. Kippen worden na afloop gedood volgens een passende dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU, omdat er geen andere bestemming voor gevonden kan worden. De DEC heeft hierop een toelichting gevraagd middels vraag 10.

Citaat C20: Honden worden ter adoptie aangeboden en landbouwhuisdieren gaan naar dierhouderijen. De DEC is overigens ook alert op herplaatsingsmogelijkheden van andere dieren, en heeft daarom vraag 10 gesteld.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Weegt het uitvoeren van batch safety tests voor 9 niet-EU landen waarnaartoe vaccins worden geëxporteerd op tegen de aantasting van integriteit en welzijn en de dood van 6.360 proefdieren met licht ongerief?

2. Belanghebbenden zijn de producent die de batches gaat testen op eigen locatie, waardoor de veiligheid van die batch gegarandeerd kan worden, hetgeen van grote waarde is, zowel de economische waarde als de reputatie en de waarde voor de maatschappij dat dit bedrijf veilige middelen kan blijven leveren. Dan zijn er de 9 niet-EU-landen en de potentiële dieren daarin. Deze landen hoeven zelf de tests niet meer uit te voeren, wat veel dieren zal besparen (belang maatschappij die veilige vaccins krijgt en potentiële proefdieren die niet nodig zijn). Ook dit is een reële waarde. Dan zijn er de doeldieren die de mogelijkheid hebben gevaccineerd te worden, hetgeen eveneens een reële waarde vertegenwoordigd. Ten slotte zijn er de proefdieren in deze aanvraag, voor wie leven, integriteit en welzijn ook een reële waarde zijn. De DEC heeft veel aanvullende vragen gesteld, wat verhelderend was. Er is nog wel discussie geweest over het maximaal toe te dienen volume, maar de DEC accepteert de antwoorden van de onderzoeker en de onderbouwing van het volume, en neemt aan dat de IvD toe zal zien op de precieze omstandigheden.

De DEC waardeert de inspanningen van de producent om deze tests te vermijden en de betrokken landen te overreden om ook te volstaan met de in Europa geaccepteerde tests. Hoewel de DEC liever had gezien dat alle landen de EU-norm zouden accepteren, weegt zwaarder dat indien deze tests niet in Nederland kunnen worden uitgevoerd, zij daardoor in een veelvoud van experimenten toch in de beoogde 9 landen zouden worden uitgevoerd. Daarnaast is het van grote morele waarde dat ook de bedoelde diersoorten in die 9 landen de mogelijkheid moeten hebben om

	<p>gevaccineerd te worden tegen voor hen gevaarlijke ziekten, en de maatschappij tegen ziekten die een zoönose kunnen veroorzaken. Het is niet aannemelijk dat er schadelijke effecten worden waargenomen in de proefdieren, omdat de veiligheid van de batches al met alternatieve methoden is aangetoond</p> <p>3. De DEC ziet in dat dit onderzoek noodzakelijk is en onderzoek met meer dieren in het buitenland kan voorkomen. Het onderzoek is bij de aanvrager in goede handen. Op vragen van de DEC zijn bevredigende antwoorden gegeven. De DEC weegt het belang om deze veiligheidstests in Nederland uit te voeren met een zo laag mogelijk aantal dieren zwaarder dan het belang van de betreffende proefdieren, die licht ongerief ondergaan dat zij deels bij een normale vaccinatie ook zouden ondergaan, zelf als hierbij wordt opgeteld dat een groot aantal dieren gedood wordt. De DEC is ervan overtuigd dat een groter aantal proefdieren gedood zou worden als de aanvrager dit onderzoek niet zou uitvoeren. Hiermee beoordeelt de DEC de uitvoering van de beoogde experimenten als moreel gerechtvaardigd.</p> <p>Het DEC advies is Positief</p> <p>Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.</p>
--	---

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	<p>Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.</p> <p>Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U benoemt bij vraag C9 echter niet het hergebruik en het niet toepassen van pijnbestrijding bij de dieren. Bij vraag C14 en C19 had de CCD graag de mening van de DEC gezien.</p> <p>De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.</p>
-----------------------------	---

4 Inhoudelijke beoordeling

3V's

<p>Er is in voldoende mate onderbouwd dat de doelstelling niet zonder dieren behaald kan worden en het project met zo min mogelijk dieren en zo verfijnd mogelijk wordt uitgevoerd.</p>

Wettelijk vereist onderzoek Indien ja, is er sprake van herhaling?	Er is sprake van wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie.
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: The produced vaccines are unique and proprietary to the company. To show that vaccines are compatible (combined or associated use), safety studies done with the individual vaccine batches has to be performed according to international regulations and guidelines approved by the regulatory authorities for the specific non-EU countries.	

Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.
<p>3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries: Citaat: For batch safety tests it is acceptable to use animals which have already been used in other batch safety tests. Evaluation will determine if animals will be suitable for use in batch safety testing. Evaluation will be based on, for example, microbiological status and age of the animals to determine whether they would be suitable for re-use. Studies where age and microbiological status are not restricted are suitable to re-use animals. Safety studies do often have a restriction on age, since safety tests are required on the most sensitive animal, often the youngest age at which the vaccine can be administered according to terms of use.</p> <p>Re-use can be used since animals used in a batch safety test can be used in other tests (for example other safety test). For safety tests the discomfort is generally only mild, making re-use justified.</p> <p>Re-use is in accordance with Directive 2010/63/EU, art 16.</p> <p>In stead of re-use more often animals are used in a combined test, for example multiple batches can be tested in dogs simultaneously, or safety test is combined with Extraneous Agents test (in pigs for example).</p>	

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries	Ja	volgens de richtlijn.

Naam proef		
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries		
Honden (Canis familiaris)	Ongerief: Licht	
Katten (Felis catus)	Ongerief: Licht	
Varkens (Sus scrofa domesticus)	Ongerief: Licht	
Runderen (Bos taurus)	Ongerief: Licht	
Kippen	Ongerief: Licht	

5 Samenvatting

Het projectvoorstel bevat voldoende informatie over het belang van het onderzoek, de strategie, de 3V's, het ongerief om tot een oordeel te kunnen komen. Het advies van de DEC kan hieraan ten grondslag liggen.

Deze projectaanvraag is een paraplu aanvraag waarbij de aanvrager voor non-EU landen vaccine safety tests wil gaan uitvoeren. Deze kwaliteitscontroletests zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Alhoewel de kwaliteitscontroletests van vaccins wettelijk verplicht zijn gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen, zijn deze niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Er zijn echter nog wel 9 non-EU landen (China, Zuid Korea, Brazilië, India, Rusland, Oekraïne, Thailand, Japan en Chili) waar deze tests nog wel verplicht zijn voordat het vaccin mag worden uitgebracht op de markt.

De aanvrager geeft aan om zich in te spannen om landen waarbij deze safety testen nog verplicht zijn, te overtuigen om deze test niet meer uit te voeren. Zo heeft Taiwan het verwijderen van deze test geaccepteerd. Ook is recentelijk de safety test van immuunsera voor het schaap verwijderd.

Daarnaast geeft de aanvrager aan om per batch een safetytest te zullen uitvoeren. Deze batch zal worden uitgegeven aan verschillende non-EU landen. Wanneer de test niet zal worden uitgevoerd, dan zullen de 9 EU landen waarbij de test wel verplicht is zelf de test uitvoeren. Dit zorgt voor een verbruik van een hoger aantal dieren, er wordt immers meerdere keren getest op dezelfde batch.

Er kunnen dieren worden hergebruikt. **5.2 lid1**

Er zal geen pijnbestrijding worden toegepast omdat dit de resultaten van het onderzoek beïnvloedt. **5.2 lid1**

Alleen de kippen worden gedood omdat er geen andere bestemming voor gevonden kan worden. De koeien en varkens zullen weer terug de veehouderij ingaan en katten en honden zullen worden herplaatst.

Bij deze testen zullen de dieren maximaal licht ongerief ervaren, humane eindpunten worden niet verwacht. Ook geeft de aanvrager aan zich er voor in te zetten om de 9 genoemde landen te overtuigen deze test te schrappen. Resultaten die behaald worden bij deze projectaanvraag kunnen hieraan bijdragen.

5.2 lid1

De te testen middelen zijn vaccines/producten die al op de markt zijn, en dus verder aan alle eisen voldoen. Bijgevoegd is een terugkoppeling uit 2019 om een beeld te krijgen wat voor soort vaccines het betreft (**5.1 lid2h** _Terugkoppeling 2019).

5.2 lid1

5.1 lid2h

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

5.2 lid1

5.2 lid1

Terugkoppeling

Gedurende de looptijd van de vergunning moet u jaarlijks aan de CCD terugkoppelen welk type/klasse/soort teststof/geneesmiddel / welke type dierproef / wijze van uitvoering / welke diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

7 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: S. J. IJzerman
Verzonden: dinsdag 13 april 2021 15:48
Aan: Stassen, E.N. (Elsbeth)
CC: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Onderwerp: Opmerking in de beschikking

Ha Elsbeth,

Hierbij stuur ik je de zin zoals hij nu geformuleerd is om in de beschikking opgenomen te worden betreffende de aanvraag over vaccine testen in non-EU landen:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit.

Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief, mede gezien het feit dat het geen unieke vaccines betreft in de doellanden.

Graag hoor ik je input hierover.

Groeten S. J. IJzerman

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: woensdag 14 april 2021 09:24
Aan: Stassen, E.N. (Elsbeth)
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Ha Elsbeth,

De beschikking is nog niet verstuurd. Ik kan het nog aanpassen. Wil je anders even bellen?

Groet 5.1 lid2e

Van: Stassen, E.N. (Elsbeth)
Verzonden: woensdag 14 april 2021 09:21
Aan: 5.1 lid2e
Onderwerp: RE: Opmerking in de beschikking

Dag 5.1 lid2e

Wat ik mij weer realiseer is hoe moeilijk het soms is om iets op papier te krijgen dat precies het probleem verwoordt, zonder dat het ellelange teksten worden. 5.1 lid2e

Dank,

Elsbeth

From: 5.1 lid2e
Sent: Tuesday, April 13, 2021 3:48 PM
To: Stassen, E.N. (Elsbeth) 5.1 lid2e
Cc: Braunstahl, drs. F. (Ferry) 5.1 lid2e
Subject: Opmerking in de beschikking

Ha Elsbeth,

Hierbij stuur ik je de zin zoals hij nu geformuleerd is om in de beschikking opgenomen te worden betreffende de aanvraag over vaccine testen in non-EU landen:

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit.

Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief, mede gezien het feit dat het geen unieke vaccines betreft in de doellanden.

Graag hoor ik je input hierover.

Groeten 5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: woensdag 14 april 2021 09:59
Aan: Stassen, E.N. (Elsbeth)
Onderwerp: Opmerking

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit.

Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief, hierbij zijn de volgende punten in overweging genomen:

- De tests zijn niet meer verplicht binnen de EU en dat is om goede wetenschappelijke redenen.
- Er is in het project niet duidelijk gemaakt dat het unieke vaccins betreft tegen bepaalde aandoeningen, waardoor in de doellanden geen middelen voorhanden zouden zijn die de genoemde diersoorten tegen betreffende aandoeningen kunnen beschermen.

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: woensdag 14 april 2021 11:24
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Onderwerp: FW: Opmerking

Ha Ferry,

5.2 lid1

Dus ik heb haar opgebeld. We hebben echt een super fijn gesprek gehad en uiteindelijk is onderstaande opmerking de opmerking zoals het in de beschikking komt.

Even om je bij te praten hoe het proces verlopen is 😊 Overigens is de aanvraag nog niet betaald.

Groetjes 5.1 lid3e

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: woensdag 14 april 2021 09:59
Aan: Stassen, E.N. (Elsbeth)
Onderwerp: Opmerking

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit.

Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief, hierbij zijn de volgende punten in overweging genomen:

- De tests zijn niet meer verplicht binnen de EU en dat is om goede wetenschappelijke redenen.
- Er is in het project niet duidelijk gemaakt dat het unieke vaccins betreft tegen bepaalde aandoeningen, waardoor in de doellanden geen middelen voorhanden zouden zijn die de genoemde diersoorten tegen betreffende aandoeningen kunnen beschermen.

Van: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Verzonden: donderdag 15 april 2021 08:39
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Opmerking
Categorieën: 5.1 lid2e

Hey 5.1 lid2e
 Goed dat je nog hebt gebeld. Dit soort contacten maakt de samenwerking altijd beter. 5.2 lid1
 Ik zou de laatste zin graag nog een klein beetje aanpassen omdat ik het nu bijna als een tip lees voor de volgende aanvraag:

- Het gaat in dit project niet om unieke vaccins tegen bepaalde aandoeningen; het is aannemelijk dat er in de doellanden reeds middelen voorhanden zouden die de genoemde diersoorten tegen betreffende aandoeningen kunnen beschermen.

Groet! Ferry

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: woensdag 14 april 2021 11:24
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Onderwerp: FW: Opmerking

Ha Ferry,

5.2 lid1
 Dus ik heb haar opgebeld. We hebben echt een super fijn gesprek gehad en uiteindelijk is onderstaande opmerking de opmerking zoals het in de beschikking komt.

Even om je bij te praten hoe het proces verlopen is 😊 Overigens is de aanvraag nog niet betaald.

Groetjes 5.1 lid2e

Van: 5.1 lid2e
Verzonden: woensdag 14 april 2021 09:59
Aan: Stassen, E.N. (Elsbeth) 5.1 lid2e
Onderwerp: Opmerking

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit.

Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief, hierbij zijn de volgende punten in overweging genomen:

- De tests zijn niet meer verplicht binnen de EU en dat is om goede wetenschappelijke redenen.
- Er is in het project niet duidelijk gemaakt dat het unieke vaccins betreft tegen bepaalde aandoeningen, waardoor in de doellanden geen middelen voorhanden zouden zijn die de genoemde diersoorten tegen betreffende aandoeningen kunnen beschermen.

Naam van het project	Veiligheidscontrole voor vaccins voor niet-Europese landen
NTS-identificatiecode	NTS-NL-844148 v.1
Nationale identificatiecode van de NTS <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Land	Nederland
Taal	nl
Indiening bij EU <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	ja
Duur van het project, uitgedrukt in maanden.	60
Trefwoorden	Kwaliteitscontrole veiligheid niet-EU vaccins
Doel(en) van het project	Gebruik op grond van regelgeving en voor routineproductie: Kwaliteitscontrole (met inbegrip van tests van de veiligheid en werkzaamheid van charges)

DOELSTELLINGEN EN VERWACHTE VOORDELEN VAN HET PROJECT

Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).	Het bedrijf is een wereldwijde producent van vaccins. Het productieproces kent vele verschillende en complexe productiestappen om het vaccin te produceren. Dit maakt elke geproduceerde partij vaccins uniek, waardoor elke individuele partij afzonderlijk gecontroleerd dient te worden op kwaliteitsaspecten (onder andere veiligheid van het vaccin en de mate van bescherming die het vaccin biedt). Deze kwaliteitscontrole testen van vaccins zijn wettelijk verplicht gesteld door overheden en worden beschreven in diverse (inter)nationale richtlijnen. Veiligheidstesten zijn niet meer vereist voor de Europese markt/landen. Echter er zijn 9 niet-EU landen die nog steeds veiligheidstesten op dieren vereisen op basis van lokale wetgeving/richtlijnen.
Welke potentiële voordelen kan dit project opleveren? Leg uit hoe de wetenschap vooruit kan worden geholpen of mensen, dieren of het milieu uiteindelijk voordeel kunnen hebben bij het project. Maak, waar van toepassing, een onderscheid tussen voordelen op korte termijn (binnen de looptijd van het project) en voordelen op lange termijn (die mogelijk pas worden bereikt nadat het project is afgerond).	Vaccins zijn essentieel voor de bescherming van dieren tegen besmettelijke ziekten met inbegrip van zoönosen (ziekten die ook op de mens kunnen overgaan) en dragen zodoende bij aan het welzijn van dieren, de voedselproductie en de volksgezondheid. Indien het bedrijf zelf deze test niet uitvoert bij vrijgifte voor de markt, zouden de specifieke niet-Europese landen, die deze diertesten vereisen, deze testen elk zelf gaan uitvoeren bij ontvangst van de vaccins in dat specifieke land, wat uiteindelijk kan leiden tot een verbruik van een groter aantal proefdieren.

VOORSPELDE SCHADE

<p>In welke procedures worden de dieren gewoonlijk gebruikt (bijvoorbeeld injecties, chirurgische procedures)? Vermeld het aantal en de duur van deze procedures.</p>	<p>Plaatsen temperatuur transponder (honden en katten) Toediening vaccin Meting lichaamstemperatuur Controle van injectieplek Bloedafname</p>																																								
<p>Wat zijn de verwachte gevolgen/nadelige effecten voor de dieren, bijvoorbeeld pijn, gewichtsverlies, inactiviteit/verminderde mobiliteit, stress, abnormaal gedrag, en wat is de duur van die effecten?</p>	<p>De dieren ondervinden licht ongerief van de vaccinaties en eventuele bloedafname.</p>																																								
<p>Welke soorten en aantallen dieren zullen naar verwachting worden gebruikt? Wat zijn de verwachte ernstgraden en de aantallen dieren in elke ernstcategorie (per soort)?</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Soort:</th> <th rowspan="2">Totaal aantal</th> <th colspan="4">Geraamde aantallen naar ernstgraad</th> </tr> <tr> <th>Terminaal</th> <th>Licht</th> <th>Matig</th> <th>Ernstig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Katten (Felis catus)</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Honden (Canis familiaris)</td> <td>250</td> <td>0</td> <td>250</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Varkens (Sus scrofa domesticus)</td> <td>5000</td> <td>0</td> <td>5000</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Runderen (Bos taurus)</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Huishoenders (Gallus gallus domesticus)</td> <td>1000</td> <td>0</td> <td>1000</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Soort:	Totaal aantal	Geraamde aantallen naar ernstgraad				Terminaal	Licht	Matig	Ernstig	Katten (Felis catus)	10	0	10	0	0	Honden (Canis familiaris)	250	0	250	0	0	Varkens (Sus scrofa domesticus)	5000	0	5000	0	0	Runderen (Bos taurus)	100	0	100	0	0	Huishoenders (Gallus gallus domesticus)	1000	0	1000	0	0
Soort:	Totaal aantal			Geraamde aantallen naar ernstgraad																																					
		Terminaal	Licht	Matig	Ernstig																																				
Katten (Felis catus)	10	0	10	0	0																																				
Honden (Canis familiaris)	250	0	250	0	0																																				
Varkens (Sus scrofa domesticus)	5000	0	5000	0	0																																				
Runderen (Bos taurus)	100	0	100	0	0																																				
Huishoenders (Gallus gallus domesticus)	1000	0	1000	0	0																																				
<p>Wat gebeurt er met de dieren die aan het einde van de procedure in leven worden gehouden?</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Soort:</th> <th colspan="3">Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren</th> </tr> <tr> <th>Hergebruikt</th> <th>Teruggeplaatst</th> <th>Geadopteerd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Katten (Felis catus)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Honden (Canis familiaris)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>Varkens (Sus scrofa domesticus)</td> <td>0</td> <td>5000</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Runderen (Bos taurus)</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren			Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd	Katten (Felis catus)	0	0	10	Honden (Canis familiaris)	0	0	250	Varkens (Sus scrofa domesticus)	0	5000	0	Runderen (Bos taurus)	0	100	0																	
Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren																																								
	Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd																																						
Katten (Felis catus)	0	0	10																																						
Honden (Canis familiaris)	0	0	250																																						
Varkens (Sus scrofa domesticus)	0	5000	0																																						
Runderen (Bos taurus)	0	100	0																																						
<p>Geef de redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure.</p>	<p>Waar mogelijk worden dieren hergebruikt. Hergebruik is mogelijk in bepaalde (andere) experimenten, bijvoorbeeld andere veiligheidstesten. Indien mogelijk gaan dieren (terug) naar de commerciële agrarische sector (rund, varken) of worden ter adoptie aangeboden (honden/katten). Indien een dier niet hergebruikt, herplaatst of geadopteerd kan worden, wordt het dier gedood volgens de geldende richtlijnen.</p>																																								

TOEPASSING VAN DE DRIE V'S

1. Vervanging Beschrijf welke diervrije alternatieven op dit gebied voorhanden zijn en waarom zij niet voor het project kunnen worden gebruikt.	Mede door inspanningen van het bedrijf is sinds 2018 het aantal landen dat veiligheidsdiertesten vereist reeds gedaald van 24 naar 9 niet-Europese landen. Het bedrijf is toegewijd om uiteindelijk de veiligheidsdiertest te verwijderen voor alle landen. Dit wil het bedrijf voor elkaar krijgen door deze landen actief te blijven benaderen om de veiligheidsdiertesten te verwijderen en/of door nieuwe registratie- (toelatings-) dossiers in te dienen zonder veiligheidsdiertesten. Ook ondersteunt het bedrijf de lokale registratie medewerkers om mogelijkheden aan te kaarten bij lokale autoriteiten om veiligheidsdiertest te verwijderen.
2. Vermindering Leg uit hoe de aantallen dieren voor dit project zijn bepaald. Beschrijf de stappen die zijn genomen om het aantal te gebruiken dieren te verminderen en de beginselen die zijn gebruikt bij het opzetten van de studies. Beschrijf, waar van toepassing, de praktijken die gedurende het hele project zullen worden toegepast om het aantal dieren die in overeenstemming met de wetenschappelijke doelstellingen werden gebruikt, tot een minimum te beperken. Deze praktijken kunnen bijvoorbeeld bestaan uit proefprojecten, computermodellen, het delen van weefsel en hergebruik.	Het aantal dieren dat nodig is voor de veiligheidstesten, is in de product registratie- (toelatings-) dossiers of officiële richtlijnen vastgelegd, welke zijn goedgekeurd door de niet-Europese landen. Waar mogelijk worden dieren hergebruikt in verschillende studies om het aantal gebruikte dieren te verminderen.
3. Verfijning Geef voorbeelden van de specifieke maatregelen (bv. verscherpte monitoring, postoperatieve behandeling, pijnbestrijding, training van dieren) die in verband met de procedures moeten worden genomen om de welzijnskosten (schade) voor de dieren tot een minimum te beperken. Beschrijf de mechanismen om gedurende de looptijd van het project nieuwe verfijningstechnieken in gebruik te nemen.	Het bedrijf beschikt over gebouwen en voorzieningen om in de huisvestingsbehoefte van de betreffende diersoorten te voorzien en om de handelingen uit te voeren met zo min mogelijk stress bij de dieren. Alle dieren worden met soortgenoten gehuisvest en beschikken over kooiverrijking, zodat de dieren hun normale gedrag kunnen uitvoeren. Alle dieren worden dagelijks gecontroleerd door ervaren diervverzorgers en het bedrijf beschikt over een Instantie voor Dierwelzijn en gekwalificeerde dierenartsen waardoor passende zorg altijd beschikbaar is. De methodes van de toediening van vaccins en bloedafnames worden waar mogelijk verbeterd om het ongerief van de dieren zo veel mogelijk te verlagen.
Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe	De veiligheid van een vaccin dient te worden aangetoond in de diersoort waarvoor het vaccin bestemd is. Testen worden uitgevoerd in jonge dieren, omdat deze meer gevoelig zijn in vergelijking met volwassen dieren. Indien vaccin veilig voor jonge dieren dan is het veilig om vaccin aan alle vergelijkbare en hogere leeftijden toe te dienen.

VOOR EEN BEOORDELING ACHTERAF GESELECTEERD PROJECT

Project geselecteerd voor BA?	nee
Termijn voor BA	
Reden voor de beoordeling achteraf	
Bevat ernstige procedures	
Maakt gebruik van niet-menselijke primaten	
Andere reden	
Toelichting van de andere reden voor de beoordeling achteraf	

AANVULLENDE VELDEN

Nationaal veld 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 4 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Nationaal veld 5 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Startdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Einddatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Goedkeuringsdatum project <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 1 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 2 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
ICD-code 3 <i>Veld wordt niet gepubliceerd.</i>	
Link naar de eerdere versie van de NTS buiten het EC-systeem	



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h
5.1 lid2e
5.1 lid2h



Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD **202114456**
Bijlagen

3

Datum 16 april 2021
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte mevrouw **5.1 lid2g**,

Op 1 februari 2021 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department" met aanvraagnummer AVD **202114456**. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om uw project uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 16 april 2021 tot en met 10 april 2026. Aan de vergunning hebben wij de volgende voorwaarde verbonden op grond van artikel 10a1, tweede lid van de wet.

Terugkoppeling

Gedurende de looptijd van de vergunning moet u jaarlijks aan de CCD terugkoppelen welk type/klasse/soort teststof/geneesmiddel / welke type dierproef / wijze van uitvoering / welke diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Datum:
16 april 2021
Aanvraagnummer:
AVD **5.1.1421** 202114456

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie **5.1 lid2h** (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 11 maart 2021. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 22 maart 2021 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. Het verzoek om aanvullingen had betrekking op het aanpassen van de Niet Technische Samenvatting. Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Terugkoppeling

Omdat uit uw aanvraag niet blijkt welke stoffen u zal gaan onderzoeken, maar de uit te voeren handelingen wel omschreven zijn, is een voorwaarde opgenomen dat u jaarlijks aan de CCD moet terugkoppelen naar welke soort stoffen onderzoek plaats heeft gevonden. Deze voorwaarde is gesteld omdat de CCD graag een beeld wil krijgen van wat voor soort stoffen/experimenten worden uitgevoerd onder deze vergunning. Op deze wijze houdt de CCD zicht op het soort experimenten dat gedaan wordt en het soort stoffen dat getest wordt.

Aanvullende opmerkingen

De CCD ziet deze aanvraag als dilemma aangezien deze tests niet meer verplicht zijn voor het registratiedossier van vaccins binnen de EU en heeft hier lang over gediscussieerd. De CCD is in de overtuiging dat u aanzienlijke inspanning levert om non EU landen ervan te overtuigen deze testen niet meer uit te voeren en waardeert dit.

Datum:
16 april 2021
Aanvraagnummer:
AVD  202114456

Het besluit is uiteindelijk met een meerderheidsstandpunt genomen. Voor het lid dat een minderheidsstandpunt heeft ingenomen, was de schade-baten analyse negatief, hierbij zijn de volgende punten in overweging genomen:

- De tests zijn niet meer verplicht binnen de EU en dat is om goede wetenschappelijke redenen.
- Het gaat in dit project niet om unieke vaccins tegen bepaalde aandoeningen; het is aannemelijk dat er in de doellanden reeds middelen voorhanden zouden die de genoemde diersoorten tegen betreffende aandoeningen kunnen beschermen.

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 93118, 2509 AC 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. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

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 vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Datum:

16 april 2021

Aanvraagnummer:AVC **5.1 lid 2e** 202114456

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid 2e

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

5.1 lid2h

deze projectvergunning voor het tijdvak 16 april 2021 tot en met 10 april 2026, voor het project "Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department" met aanvraagnummer AVD **5.1 lid2h** 202114456, na advies van dierexperimentencommissie **5.1 lid2h**. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is **5.1 lid2e**. Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 1 februari 2021
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 11 maart 2021;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries, zoals ontvangen op 11 maart 2021;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 22 maart 2021;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 11 maart 2021
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 22 maart 2021.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ongerief
3.4.4.1. Batch safety testing for non-EU countries			
	Honden (<i>Canis familiaris</i>)	250	Licht
	Katten (<i>Felis catus</i>)	10	Licht
	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	5.000	Licht
	Runderen (<i>Bos taurus</i>)	100	Licht
	Kippen	1.000	Licht

Voorwaarden

Terugkoppeling

Gedurende de looptijd van de vergunning moet u jaarlijks aan de CCD terugkoppelen welk type/klasse/soort teststof/geneesmiddel / welke type dierproef / wijze van uitvoering / welke diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Aanvraagnummer: AVD 9.1 lid 20 202114456

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD **5-1-1021** 202114456

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, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet 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, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven. Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven 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 van de wet 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

Aanvraagnummer:

AVD 5.1 lid 2 202114456

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

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

In artikel 13d van de wet 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.

Levensloofdossier

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloofdossier bijgehouden worden.

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: dinsdag 18 mei 2021 11:03
Aan: 5.1 lid2h
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD 5.1 lid2h 202114456

Geachte 5.1 lid2h,

Op 01-02-2021 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department' met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114456.

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op het aanpassen van de Niet Technische Samenvatting.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 19-2-2021.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:

Gedurende de looptijd van de vergunning moet u jaarlijks aan de CCD terugkoppelen welk type/klasse/soort teststof/geneesmiddel / welke type dierproef / wijze van uitvoering / welke diersoort en bijbehorend ongerief is uitgevoerd onder deze vergunning. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld.

Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. U benoemt bij vraag C9 echter niet het hergebruik en het niet toepassen van pijnbestrijding bij de dieren. Bij vraag C14 en C19 had de CCD graag de mening van de DEC gezien.

De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C vragen.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

5.1 lid2e
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Terugkoppeling CRO-voorwaarde

Naam instelling:

5.1 lid2h

Deelnemernummer:

5.1 lid2h

Terugkoppeling betreft:

AVD 5.1 lid2h 202114456

Periode waar terugkoppeling betrekking op heeft:

2021

Titel project:

Batch safety tests

Diersoort	aantal dieren in 2021	ongerief in 2021	titel studie	teststof	uitvoering
varken	12	100% licht	5.1 lid2f	5.1 lid2f	5.1 lid2f
varken	6	100% licht			
kippen	10	100% licht			
kat	2	100% licht			
varken	20	100% licht			
varken	2	100% licht			
varken	2	100% licht			
varken	2	100% licht			

	varken	41	100% licht	5.1 lid2f	5.1 lid2f	5.1 lid2f
	varken	4	100% licht			
	varken	22	100% licht			
	kippen	90	99% licht 1% ernstig			
	varken	2	100% licht			
	varken	20	100% licht			
	hond	18	100% licht			



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0800 - 7890 789

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Terugkoppeling CRO-voorwaarde

AVD 5.1 lid2h 202114456

Datum 13 juni 2022

Betreft Terugkoppeling CRO-voorwaarde 2021

Geachte 5.1 lid2e,

Op 14 maart 2022 hebben wij de terugkoppeling betreffende uw projectvergunning dierproeven ontvangen voor de periode 2021. Het gaat om uw project "Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114456. Uw terugkoppeling is voldoende.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2e

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Terugkoppeling CRO-voorwaarde

Naam instelling:

Deelnemersnummer:

Terugkoppeling betreft:

Periode waar terugkoppeling betrekking op heeft:

Titel project:

5.1 lid2h

5.1 lid2h

AVD 5.1 lid2h 202114456

2022

Batch safety tests

Diersoort	aantal dieren in 2022	ongerief in 2022	titel studie	teststof	uitvoering
varken	4	100%licht	5.1 lid2f	5.1 lid2f	5.1 lid2f
kippen	40	100% licht			
kat	2	100% licht			
varken	4	100% licht			
varken	2	100% licht			
varken	2	100% licht			
varken	2	100% licht			
varken	4	100% licht			
kippen	70	100%licht			

varken	6	100% licht	5.1 lid2f	5.1 lid2f	5.1 lid2f
varken	25	100%licht			
varken	2	100%licht			
hond	26	100%licht			



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0800 - 7890 789

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Terugkoppeling CRO-voorwaarde

AVD 5.1 lid2h 202114456

Datum 26 april 2023

Betreft Terugkoppeling CRO-voorwaarde 2022

Geachte 5.1 lid2e,

Op 28 februari 2023 hebben wij de terugkoppeling betreffende uw projectvergunning dierproeven ontvangen voor de periode 2022. Het gaat om uw project "Batch safety tests for veterinary biological products in the Quality Control Operations Department" met aanvraagnummer AVD 5.1 lid2h 202114456. Uw terugkoppeling is voldoende.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

5.1 lid2e

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris