

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



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

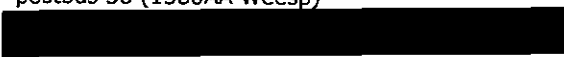
- 1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.
- Ja > Vul uw deelnemernummer in 22400
 Nee > U kunt geen aanvraag doen
- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
- Naam instelling of organisatie Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde [REDACTED]
KvK-nummer 55530133
- 1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.
- Straat en huisnummer J.C. van Houtenlaan 36
Postbus postbus 36 (1380AA Weesp)
Postcode en plaats 1381CP Weesp
IBAN NL52DEUT0265175240
Tenaamstelling van het rekeningnummer Boehringer Ingelheim AHO
- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters [REDACTED] Dhr. Mw.
Functie [REDACTED]
Afdeling Animal Investigations Group
Telefoonnummer [REDACTED]
E-mailadres [REDACTED]
- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters Dhr. Mw.
Functie
Afdeling
Telefoonnummer
E-mailadres

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
 Startdatum 1 - 10 - 2015
 Einddatum 1 - 10 - 2020
- 3.2 Wat is de titel van het project?
 Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
 Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
 Naam DEC DEC BIAHO
 Postadres postbus 36 (1380AA Weesp)
 E-mailadres 

4 Betaalgegevens


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

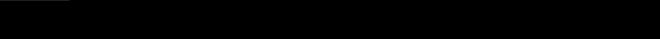
5 Checklist bijlagen

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

6 Ondertekening


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

Naam 

Functie 

Plaats Weesp

Datum 23 - juli - 2015

Handtekening 



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

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

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

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

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

3.3 Belang

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

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

3.4 Onderzoeksstrategie

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

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

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

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

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

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

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

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



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

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

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

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

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

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

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

B. De dieren

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

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

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

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

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

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

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening challenge-materiaal (100 dieren); toediening challenge-materiaal (100 dieren) intra-peritoneaal op 18-dagen leeftijd; challenge-periode met kans op klinische symptomen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

20%

K. Classificatie van ongerief

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

Ernstig 20% van 100 = 20 dieren

Matig 80% van 100 = 80 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Challenge-materiaal wordt gegenereerd uit de milt.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

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

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

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

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

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

B. De dieren

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

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

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

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

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinisch beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

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

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

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

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

70% van 120 dieren

K. Classificatie van ongerief

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

Ernstig 70% van 120 dieren=84 dieren

Matig 30% van 120 dieren=36 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Dieren worden aangeboden voor sectie.

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

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

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

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

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

De Europese Farmacopee schrijft een minimaal aantal dieren voor.

B. De dieren

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

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

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

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

Totaal aantal dieren = 800 onderverdeeld in: 160 SPF kippen van 1 tot 70 dagen leeftijd en 640 SPF kippen van 1 tot 120 dagen leeftijd

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

De Europese Farmacopee schrijft een minimaal aantal dieren voor.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het testen van de veiligheid van het vaccin virus volgens Europese Farmacopee.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

verzorgd?

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening (800 dieren);

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

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

70 % van groep 3 (160 dieren)

K. Classificatie van ongerief

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

Ernstig 70% van 160 dieren = 112 dieren

Matig 688 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

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

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

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

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

een minimum te beperken.

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

B. De dieren

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

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

360 SPF kippen van 1 tot 79 dagen leeftijd

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

De aantallen dieren staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het testen van de werkzaamheid van een vaccin virus volgens Europese Farmacopee.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de

dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin (240 dieren);

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

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

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

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

K. Classificatie van ongerief

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

Ernstig 84 dieren

Matig 276 dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

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

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

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

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

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

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

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

De aantallen staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

B. De dieren

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

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

140 SPF kippen van 1 tot 5 dagen leeftijd

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

De aantallen dieren staan voorgeschreven in de Europese Farmacopee.

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

Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinisch beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een BSL2+dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De dierproef is nodig voor het uitsluiten van reversion to virulence van een vaccin virus volgens Europese Farmacopee.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; fixatie voor toediening vaccin virus (140 dieren; toediening vaccin virus (140 dieren) intra-peritoneaal of intramusculair op één-dag-leeftijd

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Zie boven.

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

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

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

matig

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

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

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

DEC-advies

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer

Nog niet beschikbaar

2. Titel van het project

Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee.

3. Titel van de NTS

Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee.

4. Type aanvraag

Nieuwe aanvraag

5. Contactgegevens DEC:

DEC BIAHO

6. Adviestraject

De BI DEC heeft de projectaanvraag ontvangen op 10 juli 2015 per email. Omdat er geen gelegenheid was om de aanvraag in een plenaire vergadering te bespreken heeft de beoordeling via email plaatsgevonden. Door de DEC geformuleerde vragen zijn per email beantwoord en op basis van de antwoorden is de DEC tot een besluit gekomen.

7. Eventueel horen van aanvrager

Aanvrager is via email gevraagd een reactie te geven op enkele vragen. Daarnaast zijn een aantal vragen beantwoord door de IvD. Het antwoord is als voldoende en duidelijk gevonden en heeft niet tot een aanpassing van de aanvraag geleid.
Strekking van de vraag en daaropvolgend aanpassing van de aanvraag.

REACTIE ONDERZOEKER OP VRAGEN DEC

DIERPROEF 3.4.4.1 (15 -031)

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

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

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

DIERPROEF 3.4.4.2 (15-032)

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

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

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

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

DIERPROEF 3.4.4.3 (15-033)

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

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

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

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

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

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

DIERPROEF 3.4.4.4 (15-034)

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

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

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

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

C. Beoordeling door de DEC (inhoud)

1. Het project is:

uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord en wettelijk vereist.

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstellingen
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een essentieel belang. Daarbij is overwogen of het project daadwerkelijk leidt tot verbetering van de gezondheidssituatie van kippen. Dit is volgens de DEC in indirecte zin het geval. Het beoogd product hoort bij een reeks van producten waaronder concrete verbeteringen voor de dieren die behandeld worden zoals minder bijwerkingen.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.
5. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd waarbij is uitgegaan van maximaal te verwachten ongerief.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en onderbouwd aan de hand van de Europese Farmacopee. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om, bij wettelijk vereist onderzoek, te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan

mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.

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

D. Ethische afweging

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

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op een unaniem oordeel.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD224002015190

Datum

Betreft Vervolg Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

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

Wanneer een beslissing

Wij nemen uiterlijk 17 september 2015 een beslissing. Als wij nog informatie nodig hebben, kan dit later worden. Voor een complexe aanvraag staat een langere termijn. In beide gevallen ontvangt u daarover bericht. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV
(BIAHO)

J.C. van Houtenlaan 36
1381 CP WEESP



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD224002015190

Datum 31 augustus 2015
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen

1

Geachte heer/mevrouw,

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

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning.

U kunt met uw project "Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 oktober 2015 tot en met 30 september 2020.

Beoordeling achteraf

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

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Bezwaar

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

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

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

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


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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

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

Bijlagen

- Vergunning

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV (BIAHO)
Adres: postbus 36
Postcode en woonplaats: 1380AA Weesp
Deelnemersnummer: 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 oktober 2015 tot en met 30 september 2020, voor het project "Ontwikkeling vaccin tegen ziekte van Marek in pluimvee" met aanvraagnummer AVD224002015190, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 27 juli 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 27 juli 2015;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 27 juli 2015;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 27 juli 2015

Dierproeven

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

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

Voorwaarden

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

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

Datum
31 augustus 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD224002015190

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

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Verzorging

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

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

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

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

Pijnbestrijding en verdooving

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

Einde van een dierproef

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

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

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

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

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

Beoordeling achteraf

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

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